

Die exkretorische Pankreasfunktion bei chronischen Lebererkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ulrich Lepler
aus Wanne-Eickel

Marburg 1968

Die exkretorische Pankreasfunktion bei chronischen Lebererkrankungen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ulrich Lepler
aus Wanne-Eickel

Marburg 1968



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 21.11.1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. W. Straub
Referent: Dozent Dr. G. Strohmeyer
Correferent: Dozent G.A. Martini

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Teil A: Einleitung und Problemstellung	1
Teil B: Methodik	8
1) Quantitative Duodenalsaftgewinnung	8
2) Im Duodenalsaft ausgeführte Bestimmungen	10
A) pH	10
B) Bicarbonat	10
C) Enzyme	11
Amylase	12
Carboxypeptidase A	13
Chymotrypsin	16
Lipase	20
Trypsin	22
Bilirubin - Index	24
Teil C: Untersuchte Personen und Ergebnisse	25
Normalwerte	25
Untersuchte Patienten	27
Ergebnisse	31
Teil D: Diskussion	41
Zum Sekretin-Pankreozymin Test	41
Zur Pankreasfunktion bei chronischen	43
Lebererkrankungen in Beziehung zur	
Ätiologie	
Zum Muster der Sekretionsstörung	47
Zur Beziehung zwischen Leber- und	51
Pankreasfunktion	
Zur Volumensekretion	55
Teil E: Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	60
Lebenslauf	70



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung und Problemstellung

Die anatomischen und physiologischen Beziehungen zwischen Leber und Pankreas sind sehr eng (28, 43). Daß sich die Leber und der inkretorisch wirksame Teil des Pankreas gegenseitig beeinflussen, ist eine auch klinisch leicht fassbare Tatsache. So besteht ein gehäuftes Vorkommen einer Fettleber bei Diabetes mellitus, ebenso wird nicht selten ein Diabetes mellitus bei chronisch Leberkranken beobachtet (45).

Besonders eng sind die Beziehungen zwischen Leber und Pankreas bei der Hämochromatose, wobei im Hinblick auf die Stärke der Eisenspeicherung Leber und Pankreas die am meisten befallenen Organe sind (57). Neuere Befunde weisen darauf hin, daß ein im Pankreassekret vorhandener Faktor regulierend auf die Eisenresorption im Darm wirkt.

Weit weniger als dies für den inkretorischen Anteil des Pankreas geschehen ist, wurde die exkretorische Funktion der Bauchspeicheldrüse bei Erkrankungen der Leber untersucht. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns daher mit der Frage befaßt, ob bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung Veränderungen der exkretorischen Leistung des Pankreas auftreten und welcher Art diese Veränderungen sind.

Funktionsstörungen des Pankreas bei Leberschäden sind zu erwarten, da manche Noxen beide Organe gleichzeitig schädigen. An chemischen Substanzen sind dabei der Alkohol, Tetrachlorkohlenstoff und Äthionin zu nennen. Aber auch manche Viren haben die Eigenschaft, gleichzeitig Schäden an Leber und Pankreas zu setzen, z.B. die Mononucleose- und Hepatitisviren. So beschreibt HOLLE (34) Parenchymschäden und entzündliche Infiltrate des Pankreas bei Be-

fall mit Hepatitisvirus. Histologisch sah er weiterhin bei Alkohol als Noxe eine Verminderung der Sekretgranula und des Ergastoplasmas an den Azinuszellen des Pankreas.

Einer klinisch faßbaren Beteiligung des Pankreas bei Lebererkrankungen wurde bisher kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Diese Tatsache findet ihre Begründung vor allem in zwei Faktoren: Erstens treten die klinischen Symptome eines Mitbefalls der Bauchspeicheldrüse, besonders in akuten oder schweren Fällen der Lebererkrankung, hinter der Lebersymptomatik zurück. Zweitens ist die Diagnostik der Pankreaserkrankungen schwierig (5).

Palpatorisch ist das Organ wegen seiner versteckten Lage nur selten zu erfassen. Röntgenuntersuchungen sind vor allem für die Diagnose des Pankreascarcinoms, der Pankreaszysten und der Konkrementbildungen wertvoll, sind jedoch kaum brauchbar für die Feststellung diskreter Funktionsänderungen. Auch die blutchemischen Werte, z.B. eine Erhöhung der Amylaseaktivität im Serum, sind dabei nur sehr begrenzt aussagefähig.

Um zu einer möglichst genauen Funktionsanalyse des exkretorischen Pankreas zu kommen, führten wir die intraduodenale Sondierung mit quantitativer Gewinnung des Duodenalsaftes nach Sekretin - und Pankreozyminreiz durch.

Die Methode der fraktionierten Duodenalsaftuntersuchung vor und nach Sekretinreiz zur Erfassung von Störungen der exkretorischen Pankreasfunktion ist bereits 1936 von AGREN und LAGERLÖF (1) angegeben worden. In der Folgezeit wurde sie mit verschiedenen Modifikationen von anderen Untersuchern übernommen (15, 18, 24, 33).

Die Methodik war aus verschiedenen Gründen bei den einzelnen Autoren nicht immer optimal. So verwendeten

DIAMOND und SIEGEL (15), DREILING und JANOWITZ (21), FRIEDMANN und LU (25), GOETZE (26), KÜHN (36), MARKS (40) und andere ein- oder doppelläufige Sonden, mit denen Magen- und Duodenalsekret getrennt aufgefangen werden; zur quantitativen Saftgewinnung ist dabei ein kontinuierlicher Sog erforderlich, der eventuell Änderungen der Motilität und Sekretion von Duodenum, Gallenblase und Pankreas zur Folge hat. Außerdem ist die quantitative Gewinnung des Duodenalsaftes nicht sicher gewährleistet. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist durch die wechselnde Vermischung des Pankreassekretes mit Magensaft und die dadurch bedingte Denaturierung von Enzymprotein gegeben. Wir benutzten daher die von BARTELHEIMER (6) angegebene Doppelballonsonde mit Abdichtung des Duodenums nach oben und unten. Der Druckreiz durch Ballons führt nach Untersuchungen von WHITE, LUNDH und MAGEE (66) nur am Magen und nicht am Duodenum zur Reizung des Pankreas.

Für die deutschen Untersucher (6, 10, 36, 49) ergab sich der Nachteil, daß noch 1959 Sekretin als physiologischer Reizstoff für die Pankreassekretion nicht zur Verfügung stand. Es wurden Äther und Mecholyl als Pankreasreize verwendet, wobei Nebenwirkungen auf Magenschleimhaut und Gallenblase auftraten (36). DREILING (17) versuchte 1953 den kombinierten Sekretin - Pankreozymin test, jedoch stand zu jener Zeit noch kein Pankreozymin zur intravenösen Injektion zur Verfügung.

Sekretin stimuliert die Sekretion von Flüssigkeit und Bicarbonat aus den Wandzellen der kleinen Pankreasgänge, während Pankreozymin die Enzymausschüttung aus den Azinuszellen bewirkt.

Versuche mit Testmahlzeiten als Stimulans im Vergleich zu Sekretin und Pankreozymin (68) zeigten, daß die beiden gastrointestinalen Hormone in der üblichen Dosierung

von 1 E/kg Körpergewicht keine maximal hohe Enzymausschüttung veranlassen; sie sind jedoch für einen standardisierten Test vorzuziehen, da reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse nach einer Testmahlzeit wegen der individuell verschiedenen Verweildauer und Resorptionsgeschwindigkeit im Duodenum nicht zu erwarten sind.

In der vorliegenden Arbeit legten wir unserer Methodik einen nur gering modifizierten, von RICK (47) ausgearbeiteten Standard-Test zu Grunde. Wie Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigten, genügt es nicht, Volumen, pH, Bicarbonat und nur ein Enzym im Duodenalsaft zu bestimmen, da die Funktionsstörungen oft nicht alle Größen betreffen. Zur Erfassung differenzierter Veränderungen ist die Bestimmung mehrerer Pankreasenzyme notwendig. DREILING ging davon aus, daß eine in ihrer Höhe parallel gehende Sekretion der Enzyme vorliegt. Bei Normalpersonen konnten BARTELHEIMER et al. (6) diese Auffassung bestätigen. Jedoch schon 1940 vermuteten DIAMOND und SIEGEL (15), daß bei leichten Pankreasaffektionen nicht alle Enzyme im selben Maße verändert seien. Auf Grund ihrer Untersuchungen kamen BARTELHEIMER (5), GOETZE (26), HERFORT (33), RITTER (49) und ZIEVE et al. (69) zu derselben Folgerung.

Es schien uns deshalb sinnvoll, mit einem die exkretorische Funktion in all ihren Einzelgrößen besser erfassenden Test die Pankreassekretion bei chronischen Leberschäden zu untersuchen.

Aus der pathologischen Anatomie existieren zahlreiche Beiträge, die sich mit der Histologie des Pankreas bei chronisch Leberkranken befassen.

So berichtet STEINHAUS (55) 1902 über 12 Fälle von Lebercirrhose, bei denen er 11 mal eine Pancreatitis interstitialis chronica fand. POGGENPOHL (46) sah bei 24 Lebercirrhosen als Hauptveränderung am Pankreas eine in-

tralobuläre Sklerose. An einem Sektionsgut von 356 Lebercirrhosen stellten KIRSEBAUM und SHURE (35) in 36,2 % eine Pankreasfibrose fest, zusätzlich fanden sich dabei in fünf Fällen Steine in den Pankreasgängen. Bei der histologischen Untersuchung von 60 Lebercirrhosen sahen HERBUT und TAMAKI (32) sogar in 51 Fällen eine diffuse Pankreasfibrose, deren Schweregrad zum Teil mit der Stärke der Leberveränderungen parallel ging. STINSON, BAGGENSTOSS und MORLOCK (56) untersuchten das Pankreas in 75 Fällen mit Lebercirrhose, bei denen kein Verdacht auf eine Pankreasaffektion gegeben war; die histologischen Veränderungen wie interstitielle Entzündung, Fibrose und Erweiterung der Drüsenläppchen- und Gänge waren in dem Kollektiv mit Lebercirrhose signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dennoch bezweifeln die Autoren, daß der Grad der Pankreasalteration genüge, um eine meßbare Änderung der exkretorischen Funktion hervorzurufen.

An 1000 aufeinanderfolgenden Sektionen fanden WOLDMAN, FISHMAN und SEGAL (67) 234 mal eine Pankreasfibrose, wobei sich in 66,6 % dieser Fälle gleichzeitig folgende Leberveränderungen ergaben: In 117 Fällen eine Fettleber, 32 mal Fettleber mit Cirrhose und 7 mal eine Cirrhose allein.

Die Angaben von SOBEL und WAYE (53) über entzündliche und fibrotische Pankreasveränderungen bei Lebercirrhose betragen 58 % bei alkoholischer und 15,6 % bei nichtalkoholischer Cirrhose. In einer normalen Kontrollgruppe fanden sie Pankreasveränderungen in 11,5 %; sie bezogen deshalb die Pankreasbeteiligung mehr auf den Alkohol als auf die bestehende Lebercirrhose. In diesem Sinn äußerte sich auch LISSAUER (38), der das Pankreas bei chronischem Alkoholismus untersuchte; er fand eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und eine Parenchymverfettung;

in Analogie zum histologischen Bild der Leber sprach er deshalb von einem "Säuererpankreas".

Aus den folgenden Angaben über die Ergebnisse von Duodenalsaftuntersuchungen bei Patienten mit Lebercirrhose geht klar hervor, wie uneinheitlich die Befunde in der bisher erschienenen Literatur sind. Die insgesamt beschriebenen von der Norm abweichenden Störungen betreffen sowohl die sezernierte Saft- und Bicarbonatmenge als auch einzelne Enzyme, d.h. alle Leistungen des exkretorischen Pankreas sind betroffen.

DIAMOND und SIEGEL (15) beschrieben 1940 an drei Patienten mit Lebercirrhose eine Erniedrigung der sezernierten Enzymmenge in zwei Fällen, im dritten eine Erniedrigung der maximalen Bicarbonatkonzentration. HERFORT (33) fand bei 20 Cirrhosen 9 mal Veränderungen im Duodenalsaft, vor allem eine Erniedrigung der Lipase-Aktivität. Er betonte, daß die Schwere des Leberprozesses nicht mit den Funktionsstörungen am Pankreas parallel ging.

Bei 7 Cirrhosen beschrieben BARTELHEIMER et al. (6) in 6 Fällen eine normale Sekretionsleistung des Pankreas, grobe Ausfälle fand er nur bei einer Cirrhose. GOETZE (26) beobachtete bei 6 Lebercirrhosen einmal ein normales Sekretionsverhalten, zweimal eine Hypofermentie und in drei Fällen eine Erhöhung der Lipase-Aktivität bei sonst normalem Befund.

Bei 28 von KLAN (36) untersuchten Cirrhosen verschiedener Ätiologie fand sich in 17 Fällen kein pathologischer Befund im Duodenalsaft; die häufigste Störung der Pankreasfunktion trat in den übrigen Fällen bei posthepatitischer Cirrhose auf.

Die Ergebnisse von MORETTI, GEYER und DUCLOUX (41) bei 10 alkoholischen Cirrhosen mit Ascites zeigten eine Erniedrigung von Trypsin und vor allem der Lipase.

RITTER (49) beobachtete bei 13 cholangitischen und 7 Laennec'schen Cirrhosen insgesamt 12 mal eine gestörte Pankreasfunktion, die teils in einer Hypo-, teils in einer Hyperfermentie bestand.

In neueren Untersuchungen fanden FRIEDMAN und LU (25) bei 25 portalen Cirrhosen folgende Veränderungen im Sekretin-Test: In 16 Fällen eine niedrige maximale Bicarbonatkonzentration, 13 mal eine Erniedrigung der Amylase, 6 mal ein verringertes Volumen und 7 mal eine Volumenerhöhung. Diesen auffälligen Befund der Volumenerhöhung konnten VAN GOIDSEHOOVEN et al. (27) sogar in 48 % nachweisen; sie untersuchten ein Kollektiv von 25 Lebercirrhosen verschiedener Ätiologie, wobei sie in 44 % einen abnormen Sekretin-Test fanden. Auch GROSS, COLFORT und WOLLAEGER (29) fanden bei 7 von 9 Patienten mit verschiedenen Leberparenchymschäden eine Hypersekretion bei sonst weitgehend normalem Befund.

ALTHAUSEN (3) führte bei 7 Hämochromatose-Kranken eine Duodenalsaftuntersuchung nach Sekretinreiz durch; er sah in jeweils 4 Fällen eine erniedrigte maximale Bicarbonatkonzentration und eine Erhöhung des sezernierten Volumens.

B. Methodik

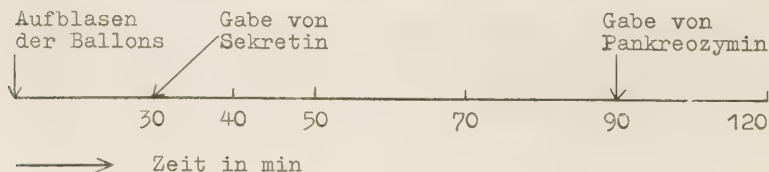
Die im Folgenden beschriebene Methodik stützt sich weitgehend auf das von RICK (47) angegebene Verfahren.

1.) Quantitative Duodenalsaftgewinnung

Alle Versuchspersonen wurden morgens nach einer etwa 12 Stunden dauernden Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz untersucht. Um den Duodenalsaft quantitativ und ohne dauerndes Absaugen zu erhalten, verwendeten wir die von BARTELHEIMER (6) entwickelte dreiläufige Doppelballonsonde.

Zum Einführen der Sonde war nur äußerst selten eine Rachenschleimhutanästhesie mit Pantocain 0,25 %ig nötig. Nach schneller Passage bis zur Marke 60 ließen wir die Sonde vom Patienten in Rechtsseitenlagerung langsam bis zur Marke 100 weiterschieben. Bei der anschließenden Röntgenkontrolle waren in den meisten Fällen nur noch geringe Lagekorrekturen notwendig. Hatte sich die Sonde im Magen aufgerollt, so wurde die langsame Phase des Hinunterschiebens mit meist promptem Erfolg noch einmal wiederholt. Bei richtiger Lage der Sonde, d.h. wenn die Sondenspitze eben um die flexura duodeno-jejunalis umgebogen war, wurden die beiden Ballons mit je 30 - 50 ccm Luft gefüllt. Charakteristischerweise traten dabei vorübergehend leichte Schmerzen im Oberbauch auf.

Das nach einmaligem Ansaugen infolge der Heberwirkung abfließende Sekret wurde nun in eisgekühlten graduierten Zylindern aufgefangen. Das folgende Schema zeigt die zeitliche Folge der Sammelperioden:



Die Sekretionsperioden betrugen demnach im nüchternen Zustand 30 min, nach Sekretin insgesamt 60 min und nach Pankreozymmin 30 min.

Sekretin und Pankreozymmin (BOOTS PURE DRUG CO. LTD., Nottingham/England) gaben wir in einer Dosierung von jeweils 1 Einheit pro Kg Körpergewicht. Bei langsamer intravenöser Injektion wurden beide Präparate gut vertragen; als Nebenerscheinung sahen wir nach Pankreozymmin manchmal Schmerzen im Oberbauch, die jedoch ohne Therapie rasch nachließen. Abbildung 1 zeigt die Sonde in Position. Bei allen Patienten wurde die Sondenlage röntgenologisch kontrolliert.



Abb. 1: Lage der Doppelballonsonde im Röntgenbild

2.) Im Duodenalsaft ausgeführte Bestimmungen

Am Ende der insgesamt zweistündigen Darmsaftgewinnung wurden die Volumina der einzelnen Fraktionen notiert und aliquote Teile zur Weiterverarbeitung in Zentrifugenröhrchen umgefüllt. Eventuell vorhandener Zelldetritus wurde durch Zentrifugieren (10 min bei 3000 u/min) in der Kühlzentrifuge (Servall RC-2) beseitigt. Der zentrifugierte Duodenalsaft wurde weiterhin im Eiswasserbad aufbewahrt; alle Bestimmungen (pH, Bicarbonat, Enzyme) wurden am Tage der Untersuchung ausgeführt.

A) pH - Bestimmung

Den pH-Wert der einzelnen Saftfraktionen bestimmten wir mit Universal - Indikatorpapier pH 1-10 (MERCK); er lag in allen Fällen zwischen 7,0 und 8,5. Sein Aussagewert liegt vor allem in der Feststellung von eventuellen Verunreinigungen mit Magensaft. Wir verzichteten deshalb auf eine genauere pH-Bestimmung mit der Glaselektrode.

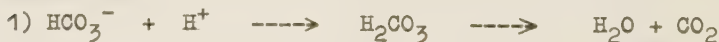
B) Bicarbonat - Bestimmung

Die Messung der Bicarbonatkonzentration wurde jeweils sofort im frisch gewonnenen Duodenalsaft vorgenommen. Anfängliche Kontrolluntersuchungen mit der van Slyke Methode zeigten keine Abweichungen von den nach der folgenden Methode gewonnenen Werten.

Carbon Dioxide Content (Titrimetric) HODES, M.E. aus:
Standard Methods of Clinical Chemistry

Volume I Miriam REINER Academic Press Inc. New York 1953

Prinzip: Eine bekannte Menge HCL wird zum Duodenalsaft hinzugegeben. Die Lösung wird geschüttelt, um das freiwerdende CO_2 auszutreiben. Die verbleibende Menge an HCL wird mit NaOH austitriert. Schematisch läuft folgende Reaktion ab:



Die Bicarbonatkonzentration wird aus der verbrauchten Menge NaOH in mÄq /l berechnet.

Reagentien: 1) 0,1 N HCl (Titrisol E.MERCK AG)

2) 0,1 N NaOH (Titrisol E.MERCK AG)

Beide Titrisol-Lösungen werden mit CO₂-freiem aqua bidest. auf 1000 ml aufgefüllt.

3) CO₂-freies aqua bidest. Herstellung:

1,5 - 2 l aqua bidest. im Erlenmeyer-Kolben eine halbe Stunde lang kochen; danach Gärröhrchen mit wasserfreiem Calciumchlorid aufsetzen, zum schnellen Abkühlen in Eiswasser stellen. CO₂-freies aqua bidest gut verschlossen in einer Plastikflasche aufbewahren. Wöchentlich frisch bereiten.

4) Phenolrot - Indikator

0,1 g Phenolrot (RIEDEL de HAEN AG) in 100 ml absolutem Alkohol lösen.

Ausführung: 1 ml des frisch gewonnenen Duodenalsaftes und 1 ml 0,1 N HCl werden in einen 25-ml Erlenmeyer-Kolben gegeben und mit 10 ml CO₂-freiem aqua bidest verdünnt. Die Lösung wird 1 min lang vorsichtig geschüttelt. Danach Zugabe von 2 Tropfen der Indikator-Lösung und Titration mit 0,1 N NaOH, bis der Farbumschlag nach rosa 15 sec bestehen bleibt. Bei Bicarbonatkonzentrationen über 90 mÄq /l wurde der Test mit 2 ml 0,1 N HCl wiederholt.

Berechnung: Die Bicarbonatmenge ist der im Test verbrauchten Menge an HCl äquivalent.

C) Enzym-Bestimmungen

Wir untersuchten den Gehalt der einzelnen Saftfraktionen an α -Amylase, Carboxypeptidase A, α -Chymotrypsin, Lipase und Trypsin. Aus methodischen Gründen wurde die Carboxypeptidase A bei einigen Patienten nicht bestimmt.

Entsprechend den Empfehlungen der Enzymkommission der Internationalen Union für Biochemie wurden zur Bestimmung der Enzymaktivitäten Methoden verwendet, die es gestatten,

eine definierte Reaktion bei optimalem pH, optimaler Substratkonzentration und bei 25° C zu messen. Die Enzymaktivität wurde als Internationale Einheit (I.U.) angegeben, wobei 1 I.U. diejenige Enzymmenge ist, die 1 μ Mol Substrat pro min umsetzt.

1) α -Amylase

Auf Grund ihrer Substratspezifität werden die polysaccharidspaltenden Enzyme in α - und β -Amylasen unterschieden. Da bei Tieren und auch beim Menschen nur α -Amylasen bekannt sind, wurde ausschließlich dieses Enzym im Duodenalsaft bestimmt.

Colorimetrische Bestimmung der α -Amylase im Duodenalsaft.
Aus: Die intraduodenale Enzymbestimmung als direkte Pankreasfunktionsprüfung. (H. SCHÖN)

Europäisches Pankreassymposion, 24.5. - 26.5.1963 in Erlangen

F.K. Schattauer - Verlag, Stuttgart.

Prinzip: Die beim Stärkeabbau durch Amylase anfallende Maltose wird colorimetrisch bestimmt. Unter Standardbedingungen ist ihre Konzentration ein Maß für die Enzymaktivität.

Reagentien: 1) Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 6,8

Lösung A : m/15 KH_2PO_4 (9,078 g/l)

Lösung B : m/15 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (23,87 g/l)

Lösung A und B werden 1 : 1 gemischt

2) NaCl - Lösung, 1,5 %ig

3) Substrat-Lösung: Zulkowski-Stärke (MERCK), 1 %ig in Phosphatpuffer (täglich frisch bereiten).

4) Farbreagens: 10 g 3,5-Dinitrosalizylsäure, 300 g Seignettesalz und 200 ml 2N NaOH werden mit aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt; zwei Tage stehen lassen und filtrieren. (Im Dunkeln aufbewahrt mehrere Monate haltbar.)

Ausführung: Der zentrifugierte Darmsaft wird 1 : 100 mit Kochsalzlösung verdünnt. 0,1 - 0,5 ml (je nach Aktivität)

der verdünnten Darmsaftlösung werden in graduierten 20-ml Röhrchen mit Kochsalzlösung auf 1 ml aufgefüllt, 5 min im Wasserbad bei 25°C vorgewärmt und anschließend mit 2 ml ebenfalls vorgewärmter Stärkelösung 15 min inkubiert (25°C). Gleichzeitig wird ein Stärkeleerwert mit 2 ml Stärkelösung und 1 ml Kochsalzlösung in derselben Weise behandelt. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 1 ml Farbreagens gestoppt. Das Reaktionsgemisch wird genau 20 min im siedenden Wasserbad erhitzt und nach Abkühlen auf 20 ml mit aqua dest. aufgefüllt. Die Darmsaftproben werden gegen den Stärkeleerwert im Photometer Eppendorf mit Filter 546 nm (Schichtdicke 1 cm) gemessen.

Berechnung: Aus einer Maltose-Eichkurve werden die den gemessenen Extinktionswerten entsprechenden Maltosemengen abgelesen und durch Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor auf 1 ml Duodenalsaft umgerechnet. Zur Berechnung auf 1 min Reaktionszeit wird durch 15 dividiert.

Für die Eichkurve werden 0,1 - 1,0 ml einer Maltose-Lösung (10 μ Mol Maltose/ml) in aqua dest. (0,2 %ig an Benzoesäure) in den oben angegebenen graduierten Röhrchen mit aqua dest. auf 3 ml aufgefüllt und nach Zugabe von 1 ml Farbreagens genau 20 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Die nach dem Abkühlen auf 20 ml mit aqua dest. aufgefüllten Proben werden gegen einen Reagensleerwert (1 ml Farbreagens, 3 ml aqua dest., Kochen, Auffüllen auf 20 ml) bei 546 nm gemessen. Die Amylase-Aktivität wird durch die in 1 min bei 25°C freigesetzte Menge Maltose in μ Mol pro ml Duodenalsaft angegeben.

2) Carboxypeptidase A

Als Carboxypeptidasen werden Enzyme bezeichnet, die die am Carboxylende eines Proteins oder Peptids stehende Aminosäure abspalten. Zwei Enzyme verschiedener Spezifität

sind bekannt: Carboxypeptidase B, die C-terminales Arginin und Lysin abspaltet und Carboxypeptidase A, die alle C-terminalen L-Aminosäuren mit Ausnahme der basischen Aminosäuren und Prolin freisetzt. Dieses Enzym hydrolysiert besonders rasch Bindungen, an denen die Aminogruppe aromatischer Aminosäuren beteiligt ist. Im Folgenden wurde nur die Carboxypeptidase A bestimmt.

Colorimetrische Bestimmung der Carboxypeptidase A im Duodenalsaft. Aus: Methoden der enzymatischen Analyse.

H.U. BERGMAYER Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr.(1962)

Prinzip: Naphtoxycarbonyl-phenylalanin wird durch Carboxypeptidase A in Phenylalanin und Naphtoxycarbonsäure gespalten. Letztere zerfällt spontan in β -Naphthol und CO_2 . β -Naphthol kann nach Kupplung mit tetrazotiertem o-Dianisidin als Azofarbstoff colorimetrisch bestimmt werden.

Optimale Meßbedingungen: das pH-Optimum liegt zwischen 7,4 und 7,8. Bei einer Substratkonzentration von 6×10^{-4} M Naphtoxycarbonyl-L-phenylalanin verläuft die Reaktion in den ersten 30 min linear (ca. 10 % Substratumsatz). Zur Erreichung optimaler Aktivität im Duodenalsaft sind Calciumionen 0,005 M erforderlich.

Reagentien: 1) Naphthoxycarbonyl-DL-phenylalanin (MANN Research Laboratories, New York)

2) TRIS-hydroxymethyl-aminomethan, reinst

3) Calciumchlorid $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$

4) Echtblausalz B (tetrazotiertes o-Dianisidin)(MERCK)

5) Perchlorsäure, p.a.; Dichte 1,67; ca. 70 %ig

6) Essigsäureäthylester, p.a. (MERCK)

7) Natriumsulfat, wasserfrei (RIEDEL de HAEN)

8) β -Naphthol, p.a. (RIEDEL de HAEN)

9) Methanol, p.a. (MERCK)

Herstellung der Lösungen: I. Substratlösung (ca. 3×10^{-3} M Naphthoxycarbonyl-L-phenylalanin) 20 mg des Racemats in 10 ml reinem Methanol lösen. Täglich frisch ansetzen.

II. TRIS- Puffer (0,05 M; pH 7,8) 6,08 g TRIS-hydroxymethyl-aminomethan mit aqua dest. ad 250 ml lösen, 342 ml 0,1 N HCl zufügen, mit aqua dest. ad 1000 ml auffüllen. pH-Wert eventuell korrigieren.

III. Calciumchlorid (0,25 M) 5,48 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ mit aqua dest. ad 100 ml lösen.

IV. Farbreagens (0,4 %iges Echtblausalz B) 200 mg Echtblausalz B in 50 ml aqua dest. lösen. Täglich frisch ansetzen.

V. B-Naphthol ($14,416 \mu\text{g/ml} = 0,1 \mu\text{Mol/ml}$) 14,416 mg in ca. 100 ml Methanol lösen, mit aqua dest. auf 1000 ml auffüllen.

Arbeitsweise: Der Duodenalsaft wird mit Puffer 1 : 10 verdünnt. (Lösung II)

Reaktionsvolumen: 5,5 ml; Reaktionsdauer: 20 min; Temperatur: 25°C (Wasserbad). Colorimetrische Messung bei 546 nm; Schichtdicke: 1 cm.

Zu jeder Versuchsreihe einen Leerwert mit inaktivierter Probe ansetzen: Verdünnte Probe 5 min in siedendem Wasserbad erhitzen. In 25-ml Zentrifugengläser nacheinander pipettieren:

0,2 ml verdünnter Duodenalsaft

0,1 ml CaCl_2 - Lösung (III)

4,7 ml Puffer-Lösung (II) 10 min temperieren

0,5 ml Substratlösung (I) zufügen, mischen.

nach genau 20 min

1,0 ml Farbreagens (IV) zugeben, mischen.

Nach 1 min 1,0 ml 70 %ige Perchlorsäure einpipettieren.

Bei aufgesetztem Stopfen mit 10,0 ml Essigsäureäthylester ausschütteln. Zur Trennung der Phasen 3 min zentrifugieren. Obere Schicht dekantieren; zur Trocknung eine Spatelspitze Na_2SO_4 (wasserfrei) zufügen; trockene Farbstoffflö-

sung gegen eine Küvette mit Essigsäureäthylester colorimetrieren.

Eichkurve: 0,1 - 1,0 ml β -Naphthollösung (V) (entsprechend 0,01 - 0,1 μ Mol β -Naphthol) mit Puffer ad je 5,5 ml auffüllen, je 1,0 ml Farbreagens zufügen und wie oben beschrieben weiterarbeiten.

Extinktionen (Ordinate) gegen μ Mol β -Naphthol (Abszisse) auftragen.

Berechnung: Die Enzymaktivität wird durch die pro Zeiteinheit freigesetzte Menge β -Naphthol definiert: μ Mol β -Naphthol/min $\cdot$ ml Probe. Differenz von Haupt- und Leerwert bilden, diesem Wert zugehörige μ Mol β -Naphthol aus der Eichkurve entnehmen. Zur Umrechnung auf 1 ml Duodenalsaft mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren, zum Bezug auf 1 min Reaktionszeit durch 20 dividieren.

3) Chymotrypsin

Unter der Bezeichnung "Chymotrypsin" wird eine Gruppe von Enzymen zusammengefaßt, die in Bezug auf ihre Struktur uneinheitlich sind, jedoch die gleiche Substratspezifität zeigen (47). Sie spalten vor allem Peptide, Amide und Ester von Phenylalanin und Tyrosin an der Stelle, an der die Carboxylgruppe dieser Aminosäuren säureamid- oder esterartig gebunden ist.

Messung von Chymotrypsin im Duodenalsaft mit N-Benzoyl-L-tyrosinäthylester als Substrat.

Prinzip: N-Benzoyl-L-tyrosinäthylester (BTEE) wird durch Chymotrypsin in N-Benzoyl-L-tyrosin und Äthylalkohol gespalten. Die Spaltung des Esters wird bei 256 nm direkt photometrisch gemessen.

Meßbedingungen: Der Reaktionsablauf erfolgt bei einem pH von 7,0. Die Substratkonzentration ist 10^{-3} M. Die Reaktion verläuft linear, bis etwa 45 % des Substrats verbraucht sind (Abb. 2). Wegen der stabilisierenden Wirkung auf das Enzym wird CaCl_2 0,02 M zugesetzt.

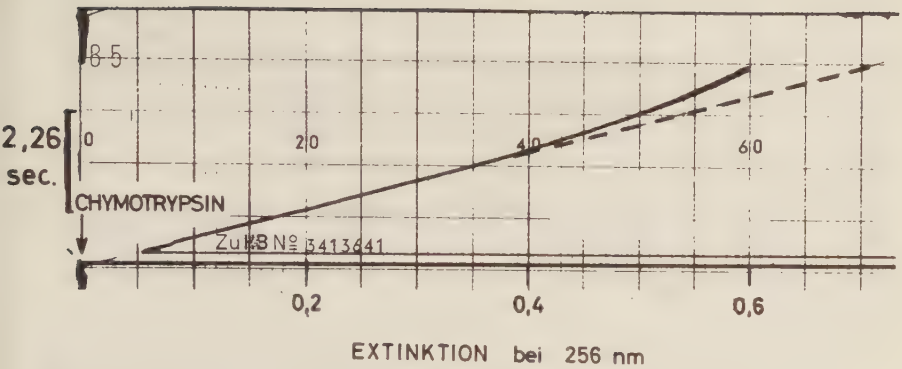


Abb. 2: Darstellung des linearen Reaktionsablaufs bei der Spaltung von BTEE durch Chymotrypsin bei $\lambda = 256 \text{ nm}$
 Ordinate: Zeiteinheit
 Abszisse: Extinktionswert
 pH 7,0; BTEE 10^{-3} M ; $1,67 \text{ } \mu\text{g}$ Chymotrypsin/ml; 25°C ;
 $d = 10 \text{ mm}$

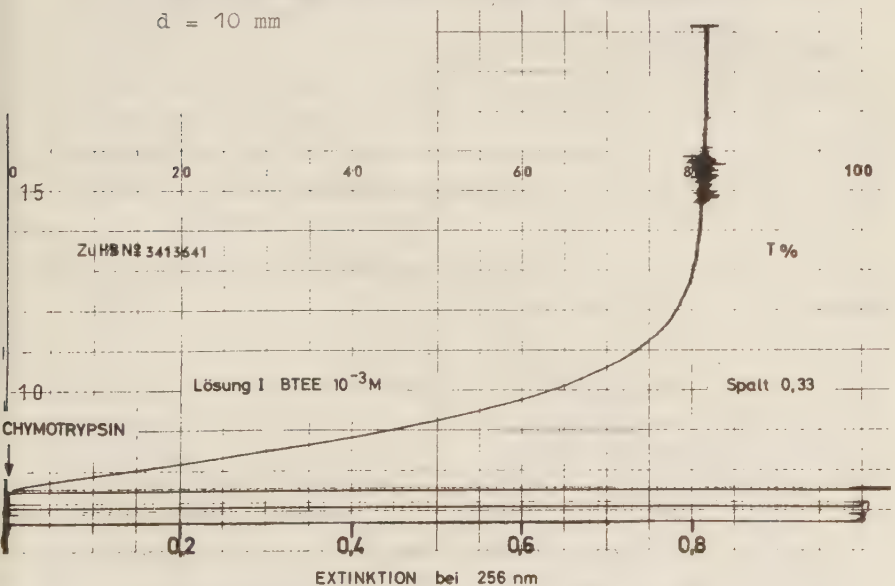


Abb. 3: Bestimmung der Extinktionsdifferenz zwischen BTEE und BT. Kurve: Schreiberregistrierung der enzymatischen Spaltung von BTEE durch kristallisiertes Chymotrypsin bei 256 nm . BTEE 10^{-3} M ; pH 7,0; $1,67 \text{ } \mu\text{g}$ Chymotrypsin/ml; 25°C ; $d = 10 \text{ mm}$

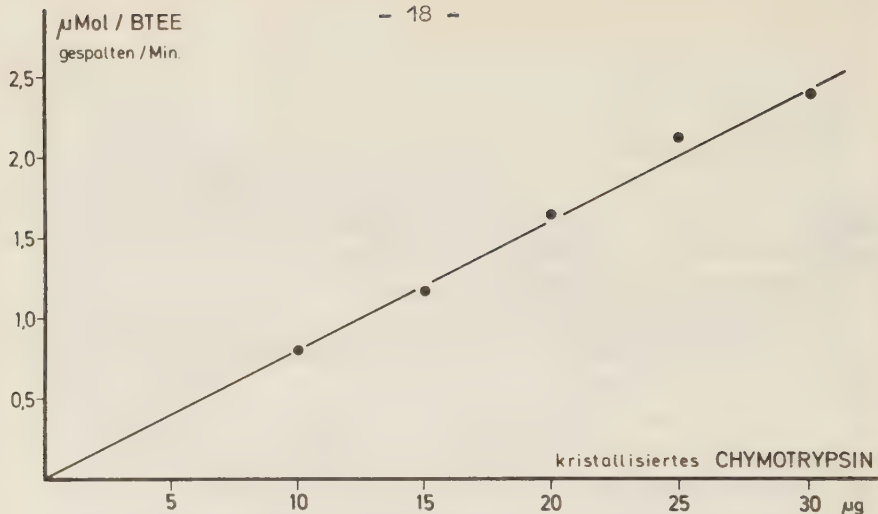


Abb. 4: Darstellung der Proportionalität von eingesetzter Chymotrypsinmenge und Aktivität. Enzymlösung: 10 mg kristallisiertes Chymotrypsin (BOEHRINGER) gelöst in 10 ml 10^{-3} N HCL. $\lambda = 256$ nm; pH 7,0; BTEE 10^{-3} M; 25°C ; $d = 10$ mm

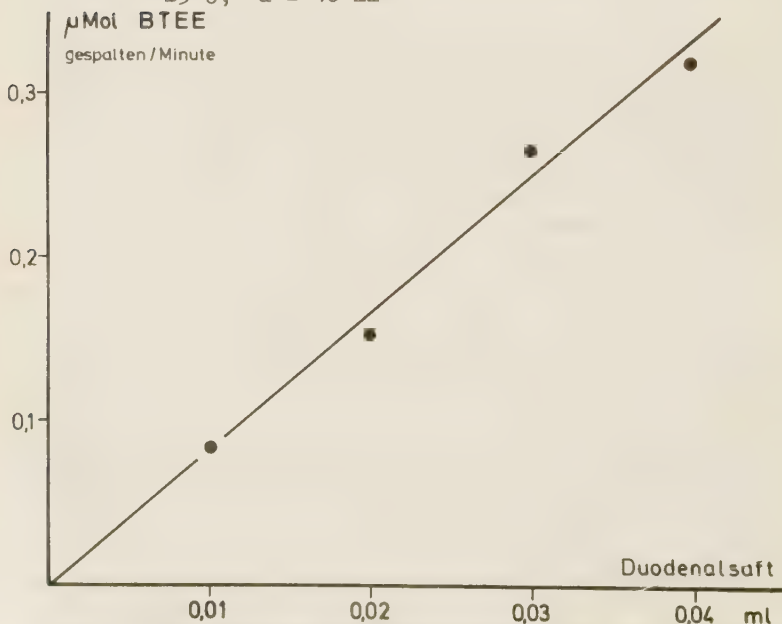


Abb. 5: Darstellung der Proportionalität von eingesetzter Enzymmenge und Aktivität des Chymotrypsins im Duodenalsaft. BTEE 10^{-3} M; pH 7,0; 25°C ; $d = 10$ mm, $\lambda = 256$ nm

Reagentien: 1) TRIS-hydroxymethyl-aminomethan, reinst
2) N-Benzoyl-L-tyrosinäthylester (FLUKA AG)
3) Calciumchloridlösung, 5 %ig
4) Salzsäure, p.a. 10^{-3} N; 2 N

Herstellung der Lösungen: I. TRIS- Puffer (0,05 M; pH 7,0) 6,075 g TRIS mit aqua dest. zu etwa 900 ml lösen; an der Glaselektrode pH mit 2 N HCl auf 7,0 einstellen, mit aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

II. Substratlösung (0,001 M) 31,4 mg BTEE in 25 ml Methanol lösen, 4,4 ml 5 %ige CaCl_2 -Lösung zugeben und mit Puffer auf 100 ml auffüllen.

Arbeitsweise: Photometrie mit dem Zeiss - Spektralphotometer PMQ 2. Verstärkung I/10/10. Spaltbreite 0,25 - 0,3 mm. Registrierung der Extinktionsänderung mit dem an das Photometer angeschlossenen Schreiber "Linecomp" der Firma HARTMANN und BRAUN.

Bestimmungsansatz: Meßstrahlung 256 nm; Schichtdicke 1 cm; Quarzküvetten; Meßvolumen 3,2 ml; Temperatur 25°C, thermostanter Küvettenhalter.

Nacheinander in die Küvetten pipettieren:

Leerwert: 3,0 ml Substratlösung (II)
0,2 ml aqua bidest.

Photometer auf Extinktion 0 einstellen.

Hauptwert: 3,00 ml Substratlösung (II)
0,19 - 0 ml Pufferlösung (I)
0,01 - 0,2 ml Duodenalsaft

mit Kunststoffspatel mischen.

Berechnung: Die Aktivität wird in $\mu\text{Mol Substrat/min}\cdot\text{ml Duodenalsaft}$ angegeben. Da die Extinktionsdifferenz zwischen 10^{-3}M Lösungen von N-Benzoyl-L-tyrosin und seinem Äthylester in der Literatur nicht angegeben ist, wurde die Bestimmung in eigenen Versuchen durchgeführt. Methodische Schwierigkeiten ergaben sich dabei insofern, als Benzoyltyrosin in Wasser unlöslich ist. Da ein anderes geeignetes Lösungsmittel nicht gefunden werden konnte, versuchten wir die Bestimmung der Extinktionsdifferenz

mit Hilfe der enzymatischen Spaltung von BTEE. Unsere Vorstellung war, daß BTEE durch Chymotrypsin vollständig in BT und Äthylalkohol gespalten wird. Somit liegt zu Anfang des Tests eine 10^{-3} M Lösung von BTEE und am Ende der enzymatischen Spaltung eine 10^{-3} M Lösung von BT vor. Die Extinktionsdifferenz wurde im optischen Test mit Endwertbestimmung gemessen und graphisch registriert. Die Spaltung verläuft vollständig zu einem Endwert.

Arbeitsweise: Photometrie und Registrierung wie oben beschrieben. Küvette mit 3,0 ml Substratlösung (II), Photometer auf Extinktion 0 einstellen. Zugabe von 0,005 ml Chymotrypsin-Lösung (10 mg α -Chymotrypsin BOEHRINGER in 10 ml 0,001 N HCl gelöst).

Die Extinktionsdifferenz zwischen 10^{-3} M Lösungen von BTEE und BT betrug 0,81. (siehe Kurve Abb. 3)

Die Abhängigkeit des Substratumsatzes von der eingesetzten Enzymmenge wurde an kristallisiertem Chymotrypsin (BOEHRINGER) und Duodenalsaft untersucht; dabei wurde ein direkt proportionales Verhalten gefunden. (Abb. 4 und 5).

4) Lipase

Die Lipase hydrolysiert Triglyceride zu Glycerin und Fettsäuren. Die Bestimmung wird dadurch kompliziert, daß die Lipase einerseits nicht in der Lage ist, Triglyceride in reiner Form anzugreifen, andererseits dieses Substrat in Wasser unlöslich ist. MARCHIS - MOUREN, SARDA und DESMUELLE (39) konnten jedoch zeigen, daß das Enzym in einer Olivenölemulsion an der Grenzfläche Öl/Wasser wirksam ist.

Messung der Lipase im Duodenalsaft mit Olivenöl als Substrat.

Prinzip: Olivenöl in emulgierter Form wird durch Lipase in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Die freigesetzten Fettsäuren werden durch kontinuierliche Zugabe von Natronlauge neutralisiert. Aus dem Verbrauch an NaOH läßt sich die Anfangsaktivität berechnen.

Reagentien: 1) Oleum olivarum DAB₆

2) Gummi arabicum pulv. subt. (E.MERCK)

3) Na-taurocholat (SERVA Entwicklungslabor, heidelberg)

4) NaOH 0,1 N (Titrisol, E.MERCK)

Herstellung der Lösungen: Substratlösung (I). 10 g gummi arabicum werden in 100 ml aqua bidest. unter Rühren gelöst. 33 ml dieser Lösung und 4 ml Olivenöl werden zusammengegeben. Zur Herstellung einer Emulsion wird das Gemisch im Eiswasserbad 3 min lang im Ultra-Turrax (JANKE und KUNKEL, Staufen i.Br.) bei 24000 UpM homogenisiert. Da die Lösung nach einiger Zeit entemulgiert, täglich frisch bereiten.

Na-taurocholat-Lösung (II). 20 g Na-taurocholat werden in 100 ml aqua bidest. unter Rühren und Erwärmen gelöst.

Arbeitsweise: Reaktionstemperatur 25°C; pH 9,0

Alle Meßgeräte von der Firma RADIO-METER/Copenhagen. Automatische Titration der freigesetzten Fettsäuren mit dem Titrator Type TTT 1c und der Auto-Burette Type ABU 1a. Der Verbrauch an NaOH wird mit dem Titrigraph Type SBR 2c gleichzeitig registriert.

Bestimmungsansatz: 2,97 ml Substratlösung (I) und

0,03 ml Na-taurocholat-Lösung (II)

werden in das thermokonstante Rührgefäß der Titration Assembly Type TTA 31 gegeben. Der pH-Wert beträgt etwa 5; durch Zugabe von 0,1 N NaOH wird er genau auf 9,0 eingestellt. Danach Einsetzen von 0,03 - 0,1 ml Duodenalsaft je nach Aktivität. Während des Reaktionsablaufs automatische Titration und Registrierung.

Berechnung: Die verbrauchte Menge 0,1 N NaOH ist der Menge freigesetzter Fettsäuren äquivalent. Die Aktivität wird in $\mu\text{g}/\text{min} \cdot \text{ml}$ Duodenalsaft angegeben.

Abb. 6 zeigt, daß die Reaktion während der Anfangsaktivität linear verläuft. Versuche mit Duodenalsaft und kristallisierter Lipase aus Schweinepankreas (MANN Research

Laboratories Inc., New York) zeigten, daß eine feste Beziehung zwischen Enzymproteinkonzentration und Substratumsatz vorhanden ist.

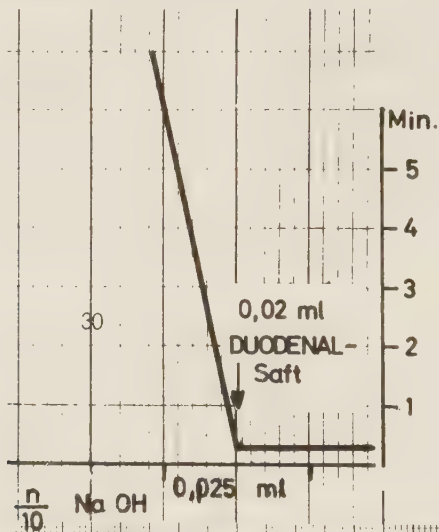


Abb. 6: Darstellung des linearen Reaktionsablaufs bei der enzymatischen Spaltung von Neutralfett durch Lipase (im Duodenalsaft). Olivenölemulsion; pH-Stat-Registrierung bei pH 9,0; 25°C.

5) Trypsin

Trypsin spaltet Peptide, Amide oder Ester, in denen die Carboxylgruppe von Lysin oder Arginin säureamid- oder esterartig gebunden ist.

Messung von Trypsin im Duodenalsaft mit Benzoyl-arginin-äthylester als Substrat.

Nach W.RICK in: Methoden der enzymatischen Analyse.

H.U. BERGMAYER. Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr.1962

Prinzip: SCHWERT und TAKENAKA (51) fanden, daß N α -Benzoyl-L-argininäthylester um 250 nm sehr viel schwächer absorbiert als N α -Benzoyl-L-arginin, so daß die Spaltung des Esters durch Trypsin direkt photometrisch gemessen werden kann.

Optimale Meßbedingungen: Das pH-Optimum der Spaltung liegt bei 8,0. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei Substratkonzentrationen über $1,5 \times 10^{-4} \text{ M}$ maximal. N α -Benzoyl-L-arginin hemmt nicht. Bei Substratkonzentrationen oberhalb $3 \times 10^{-4} \text{ M}$ verläuft die Reaktion geradlinig, bis etwa 90 % des Substrats verbraucht sind. Wegen der stabilisierenden Wirkung auf Trypsin wird CaCl_2 0,02 M zugesetzt.

Reagentien: 1) TRIS-hydroxymethyl-aminomethan, reinst

2) N α -Benzoyl-L-argininäthylester-hydrochlorid, (BAEE) puriss. (FLUKA AG)

3) Calciumchlorid-Lösung, 5%ig

4) Salzsäure, p.a. 10^{-3} N ; 2 N

Herstellung der Lösungen: (I) TRIS-Puffer 0,05 M;

pH 8,0. 6,075 g TRIS mit aqua bidest. zu etwa 900 ml lösen, an der Glaselektrode pH mit 2 N HCl auf 8,0 einstellen, mit aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

(II) Substratlösung 0,001 M. 34,29 mg BAEE in etwa 90 ml Puffer (I) lösen, 4,44 ml 5 %ige CaCl_2 -Lösung zugeben und mit Puffer auf 100 ml auffüllen.

Arbeitsweise: Photometrie mit dem Zeiss - Spektralphotometer PMQ 2. Verstärkung I/10/10. Spaltbreite ca. 0,25 mm. Registrierung der Extinktionsänderung mit dem an das Spektralphotometer angeschlossenen Schreiber "Linecomp" der Fa. HARTMANN & BRAUN.

Bestimmungsansatz: Meßstrahlung 254 nm; Quarzküvetten, Schichtdicke 1 cm; Meßvolumen 3,2 ml; 25°C, thermokonstanter Küvettenhalter.

Nacheinander in die Küvetten pipettieren:

Leerwert 3,0 ml Substratlösung (II)

0,2 ml aqua bidest.

Spektralphotometer auf Extinktion 0 einstellen.

Hauptwert 3,00 ml Substratlösung (II)

0,19 - 0 ml Pufferlösung (I)

0,01 - 0,2 ml Duodenalsaft

mit Kunststoffspatel mischen.

Berechnung: Die Aktivität wird in $\mu\text{Mol Substrat/min}\cdot\text{ml}$ Duodenalsaft angegeben. Nach TRAUTSCHOLD und WERLE (63) beträgt die Extinktionsdifferenz zwischen 10^{-3} M Lösungen von N-Benzoyl-L-arginin und dem Äthylester bei 25°C , pH 8,0 und 1 cm Schichtdicke 1,15.

Versuche mit Duodenalsaft und kristallisiertem Trypsin (BOEHRINGER) zeigten, daß eine konstante Beziehung zwischen Substratumsatz und eingesetzter Enzymmenge besteht.

Zur Berechnung der Enzymaktivitäten ist generell zu sagen, daß die Angabe der Aktivität in $\mu\text{Mol/min}\cdot\text{ml}$ Duodenalsaft verdünnungsabhängig ist. Da für die Beurteilung der exkretorischen Leistung des Pankreas jedoch nicht so sehr die Saftmenge als vielmehr der Absolutgehalt an Enzymen wichtig ist, werden wir bei unseren Ergebnissen die in der Zeiteinheit (pro min) sezernierte Enzymmenge angeben.

D) Bilirubin - Index

Durch die Messung der Gallenfarbstoffintensität im Duodenalsaft hat man eine einfache Möglichkeit, die Stärke der Beimengung von Galle festzustellen. Als Bilirubin - Index bezeichnen wir denjenigen Extinktionswert, der im 1 : 100 verdünnten Saft gemessen wird.

Ausführung: Photometer Eppendorf; 405 nm; D = 1 cm.

Küvette mit Duodenalsaft 1 : 100 verdünnt, gegen Luft messen.

C. Untersuchte Normalpersonen und Patienten

Normalwerte des Sekretin- Pankreozymin- Testes:

Zur Erstellung von Normwerten führten wir Duodenalsaftuntersuchungen an einem Kollektiv von 27 Personen aus; es handelte sich dabei teils um gesunde Studenten, teils um Patienten unserer Klinik ohne gastrointestinale Erkrankungen und ohne Krankheitsbilder, die erfahrungsgemäß mit Pankreatitis einhergehen. So wurden z.B. Patienten mit Hyperparathyreoidismus, Hyperlipämie, endokrinen Störungen und Stoffwechselerkrankungen ausgeschlossen. Die Bezeichnung "normal" in Bezug auf das Pankreas schien gerechtfertigt; jedenfalls fanden HARTLEY et al. (31) bei ihren unter diesen Kriterien ausgewählten Klinikpatienten ohne Berücksichtigung von Alter und Gesundheitszustand keine Abweichung der Pankreasfunktion gegenüber derjenigen junger Freiwilliger. Wie wenig entscheidend das Lebensalter für die Leistung des exkretorischen Pankreas ist, zeigte RITTER (48) bei vergleichenden Untersuchungen zwischen einer jüngeren und einer älteren Patientengruppe: erst im Doppelbelastungsversuch fand sich eine leichtere Erschöpfbarkeit bei der älteren Gruppe im Sinne eines latenten Lipase- und Trypsinmangels.

Das Lebensalter unserer Kontrollgruppe reichte von 19 - 69 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 44,1 Jahre. Es wurden 15 Männer und 12 Frauen untersucht.

Abb. 7 zeigt die in dieser Gruppe gewonnenen Normalwerte für das Volumen und die maximale Bicarbonatkonzentration nach Sekretinreiz sowie für fünf Enzyme nach Pankreozyminreiz. Nach statistischer Bearbeitung entsprechend einer log normalen Verteilung ergeben sich folgende Werte als untere 2-Sigma-Grenzen:

Maximale Bicarbonatkonzentration	53	mäq/l
Lipase	370	μ Mol/min
Trypsin	13,1	μ Mol/min
Chymotrypsin	37	μ Mol/min
Amylase	360	μ Mol/min
Carboxypeptidase A	0,068	μ Mol/min

Die in 60 min nach Sekretinreiz sezernierten Volumina lagen zwischen 114 und 302 ml. Die untere 2-Sigma-Grenze lag bei 120 ml, die obere 2-Sigma-Grenze bei 342 ml. RICK (47) hat gezeigt, daß Volumen und Enzyausschüttung einer logarithmisch-normalen Verteilung folgen.

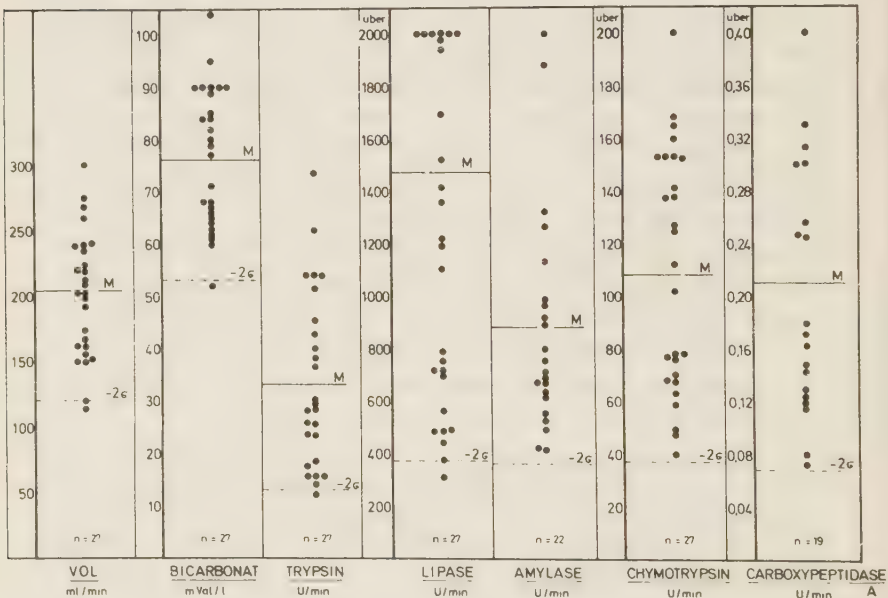


Abb. 7: Normalwerte bei 27 Versuchspersonen
 Volumen und mximale Bicarbonatkonzentration
 nach Sekretin
 5 Enzyme nach Pankreozymin

Untersuchte Patienten:

Die von uns untersuchte Patientengruppe mit chronischen Lebererkrankungen umfaßt 43 Lebercirrhosen verschiedener Ätiologie und 6 chronische Hepatitiden. Außerdem prüften wir die Pankreasfunktion von 3 Patienten mit chronischer, histologisch gesicherter Cholangiolitis. Es handelte sich bei allen um Patienten der Marburger Medizinischen Universitätsklinik, die wegen ihrer Leberkrankheit mindestens einmal stationär dort gelegen hatten oder zum Zeitpunkt der Duodenalsaftuntersuchung erstmalig dort lagen.

Von den 43 Patienten mit Lebercirrhose waren 39 biotisch und/oder laparoskopisch gesichert. In den übrigen 4 Fällen sprachen das klinische Bild und die Laborbefunde eindeutig für eine Lebercirrhose.

Der jüngste Patient war 24, der älteste 72 Jahre alt; das Durchschnittsalter betrug 53,2 Jahre. Die Geschlechtsverteilung Frauen : Männer war 1 : 4,4; in der Literatur (11) wird dieses Verhältnis mit 1 : 3 angegeben.

Tabelle 1 zeigt die Aufschlüsselung der 43 Patienten mit Lebercirrhose nach ätiologischen Gesichtspunkten, wobei wir auf die anamnestischen Angaben besonderen Wert legten.

Ätiologie	Zahl der Patienten
1) Alkohol	6
2) Alkohol und Gelbsucht	4
3) Gelbsucht in der Anamnese	7
4) Cirrhose bei Hämochromatose	8
5) Biliäre Cirrhose	1
6) Kryptogenetische Cirrhose	17
insgesamt	43

In den später folgenden Abbildungen der Untersuchungsergebnisse faßten wir die Gruppen 1 und 2 zusammen und kennzeichneten die vier Patienten der Gruppe 2 nur durch ein

besonderes Symbol. Von allen 10 Patienten der Gruppe 1 und 2 wurde ein Alkoholabusus angegeben, vier hatten zusätzlich eine Gelbsucht in der Anamnese. Wir vermieden es dabei bewußt, von einer Hepatitis zu sprechen, denn auf Grund der anamnestischen Angaben ließ sich nicht immer abklären, ob es sich bei der durchgemachten Gelbsucht um eine virusbedingte Hepatitis gehandelt hatte. Aus demselben Grunde sprachen wir bei Gruppe 3 nicht von posthepatitischer Cirrhose; bei zwei von diesen sieben Patienten konnten wir jedoch die Entwicklung einer Cirrhose im Anschluß an eine Virus-Hepatitis verfolgen.

Bei der biliären Cirrhose (Gruppe 5) handelt es sich um eine sekundär biliäre Form nach seit 15 Jahren bestehender, chronisch rezidivierender Cholangitis.

Auffällig bei unserer Einteilung ist der hohe Anteil (39,5 %) sogenannter kryptogenetischer Cirrhosen. Das mag zum Teil daraus erklärt sein, daß wir nur in ganz eindeutigen Fällen und bei sicheren anamnestischen Angaben die Zuordnung zu einer der ätiologischen Gruppen trafen; zum anderen Teil mag es sich dabei um Cirrhosen handeln, die sich nach anikterisch verlaufenen Hepatitiden entwickelten. Auf diese Möglichkeit wurde besonders von CREUTZFELDT (11) hingewiesen. PIESBERGEN und JUNGERMANN (45) geben den Anteil mit völlig leerer Anamnese bei Lebercirrhose mit 36,7 % an, er liegt also auch bei ihnen relativ hoch.

Unabhängig von dieser Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten haben wir zwei Gruppen nochmals gesondert hervorgehoben. Bei acht Patienten bestand als gemeinsames Merkmal das histologische Bild einer chronischen Hepatitis mit beginnendem cirrhotischen Umbau. Weitere fünf Patienten, die ebenfalls ganz verschiedenen ätiologischen Gruppen zugeteilt waren, wurden wegen einer operativ angelegten porto-cavalen Anastomose nochmals zusammengefaßt.

Von unseren sechs Patienten mit chronischer Hepatitis war die Diagnose in vier Fällen histologisch gesichert, in zwei Fällen konnte sie auf Grund der klinischen- und der Laborbefunde angenommen werden. In einem Fall bestand zusätzlich eine chronisch-rezidivierende Pankreatitis. Von diesen 6 Patienten waren 4 weiblichen und 2 männlichen Geschlechts.

Tabelle 2 zeigt in kurzer Form Diagnose, wichtige anamnestiche Angaben und klinische Befunde (wie Ascites oder Oesophagusvarizen) aller untersuchten Patienten.

Name	Diagnose	anamnest.Angaben	besondere Bef.
1) H.B.	Lebercirrhose	Alkoholabusus	
2) H.E.	"	"	
3) H.K.	"	"	p-c-Anast.
4) W.P.	", Delir	"	
5) H.R.	"	"	
6) W.Z.	", Polyneuritis	"	
7) J.B.	"	", Gelbsucht	p-c-Anast.
8) K.E.	"	", "	"
9) K.S.	", Polyneuritis	", " 2 x	
10) J.W.	"	" "	
11) H.I.	Lebercirrhose	Gelbsucht	
12) H.K.	"	", Dystrophie	
13) H.K.	"	"	
14) K.S.	"	" 2 x	Varizen
15) H.W.	"	", Dystrophie	
16) K.W.	"	", Salvarsan	p-c-Anast.
17) D.W.	"	"	
18) W.B.	Lebercirrhose	?	p-c-Anast.
19) E.D.	"	?	
20) M.G.	"	?	Cholelithiasis
21) B.G.	"	?	Ascites
22) A.H.	"	?	", Varizen
23) M.K.	", Diab.mell.	?	Varizen
24) M.K.	", " "	?	

Name	Diagnose	anamnest.Angaben	besondere Bef.
25) K.K.	Lebercirrhose	?	
26) H.L.	", Gallengangs-Ca.	?	
27) R.M.	", Diab.mell.	?, Dystrophie	Ascites, Varizen
28) O.M.	"	?	
29) E.P.	"	?, Dystrophie	
30) A.P.	"	?	
31) B.R.	", Diab.mell.	?	Ascites
32) G.S.	"	?	
33) M.W.	"	?	
34) J.Z.	"	?, Dystrophie	
35) O.B.	Hämochromatose	?	
36) E.D.	"	?	
37) J.L.	"	Dystrophie	
38) W.M.	"		Varizen
39) W.M.	"		"
40) A.P.	"	Alkoholabusus	
41) O.W.	"	"	
42) P.W.	"		
43) Ch.S.	biliäre Cirrhose		
44) B.K.	chron. Hepatitis	Gelbsucht	
45) M.K.	"	"	Cholelithiasis
46) M.P.	"	"	
47) H.R.	"	"	Cholelithiasis
48) W.W.	"	"	
49) E.Z.	", chron.Pankreatitis "		
50) K.B.	Cholangiolitis	"	Choledocholithiasis
51) M.F.	"		
52) M.S.	"	"	Choledocholithiasis

Abkürzungen: p-c-Anast. = porto-cavale Anastomose
Varizen = Oesophagusvarizen

Da in letzter Zeit Pankreasaffektionen unter hoher Corticosteroid-Medikation beschrieben wurden (37), soll hinzugefügt werden, daß nur ein Patient innerhalb eines Monats vor der Duodenalsaftuntersuchung zeitweilig mit Steroiden behandelt wurde. Mindestens vier Wochen vor der Durchführung des Sekretin-Pankreozymin-Testes waren alle anderen Patienten ohne Steroidmedikation.

Wichtig ist, daß bei keinem der untersuchten Patienten röntgenologisch Verkalkungen im Pankreasbereich gesehen wurden.

Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse der 52 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen werden in den Abbildungen 8 - 14 graphisch dargestellt. In der ersten Spalte einer Abbildung sind jeweils die Werte für alle 43 Patienten mit Lebercirrhose eingetragen, wobei die ätiologischen Gruppen mit verschiedenen Symbolen gekennzeichnet sind. Die nächsten zwei Spalten der Abbildung zeigen die bei chronischer Hepatitis und Cholangiolitis gefundenen Werte. Die vorletzte Spalte bringt die Ergebnisse von acht Patienten mit dem histologischen Befund einer chronischen Hepatitis mit cirrhotischem Umbau, die aus der Cirrhose-Gruppe noch einmal gesondert zusammengestellt sind. In der letzten Spalte sind die Werte unserer fünf Patienten mit portocavalen Anastomose bei Lebercirrhose aufgetragen. Die untere 2-Sigma-Grenze der einzelnen Parameter wurde jeweils als horizontale Strichelung eingezeichnet. Jeder einzelne Punkt in den Abbildungen entspricht dem bei einem Patienten gefundenen Wert. Abb. 8 zeigt das Verhalten der maximalen Bicarbonatkonzentration nach Sekretinreiz. Es fällt auf, daß nur 17 von 43 Patienten mit Lebercirrhose eine normale maximale Bicarbonatkonzentration aufweisen. 26 (60,5 %) gehören in den pathologischen Bereich, wobei keine markanten Unterschiede zwischen den einzelnen ätiologi-

schen Gruppen auftreten. Von den 6 Patienten mit chronischer Hepatitis zeigen 3 ein normales Bicarbonatverhalten.

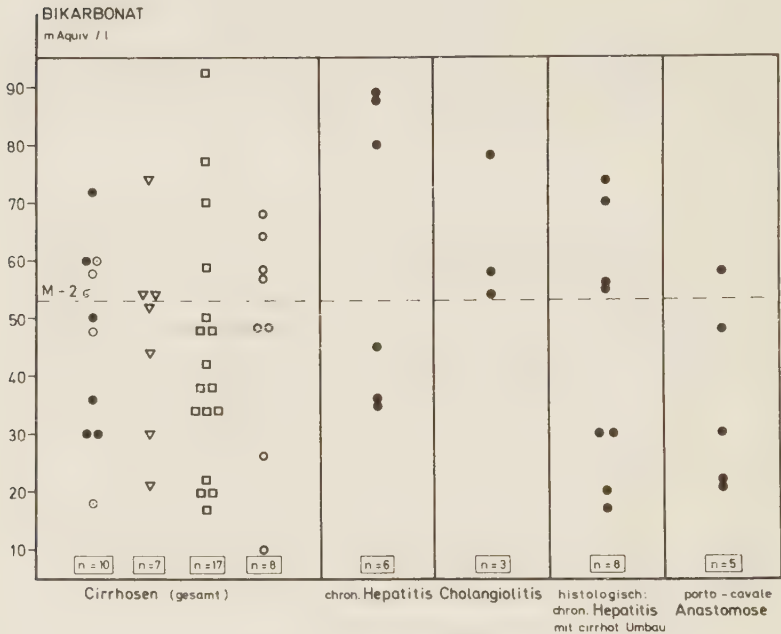


Abb. 8: Maximale Bicarbonatkonzentration in mÄq./l

Bedeutung der einzelnen Symbole in der Cirrhosegruppe: (gilt auch für die Abb. 9 - 13)

- = Ätiologie Alkohol
- ◐ = " Alkohol + Gelbsucht in der Anamnese
- ◑ = " Gelbsucht in der Anamnese
- ◓ = " kryptogenetisch
- ⊗ = " Cirrhose bei Hämochromatose

Von den fünf Enzymen, die wir gemessen haben, ist die Sekretion der Lipase am deutlichsten gestört. Aus Abb. 9 geht hervor, daß die nach Pankreozyminreiz gemessene Lipase-Aktivität bei 20 Patienten mit Cirrhose (46,5 %) unter dem Normwert liegt. Dabei ist bemerkenswert, daß von 10 alkoholischen Cirrhosen 8 eine normale Lipase-Ausschüttung hatten. Bei den 6 chronischen Hepatitiden waren wiederum 3 normal, 3 unter der Norm.

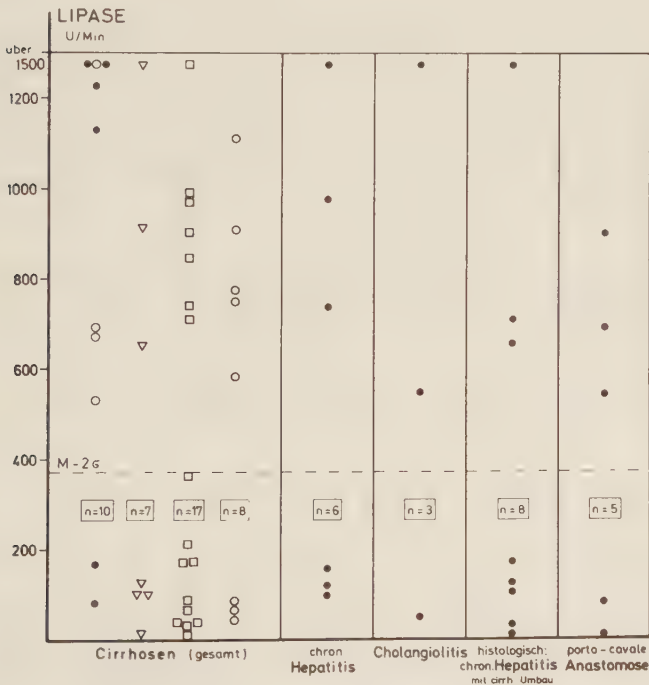


Abb. 9: Lipase-Aktivität in $\mu\text{Äq.}/\text{min}$ nach Pankreozymin

Die Sekretion des Trypsins ist in 14 Fällen (32,6 %) subnormal (Abb. 10). Ähnlich wie bei der Lipase ist auch hier bei der Cirrhosegruppe mit Alkohol als ätiologischem Faktor nur ein Patient mit einem zu niedrigen Wert.

Das Chymotrypsin (Abb. 11) zeigt in 15 von 43 Fällen (35,1 %) unternormale Werte. Unter den chronischen Hepatitiden war nur ein Patient mit einer eingeschränkten Chymotrypsin-Sekretion.

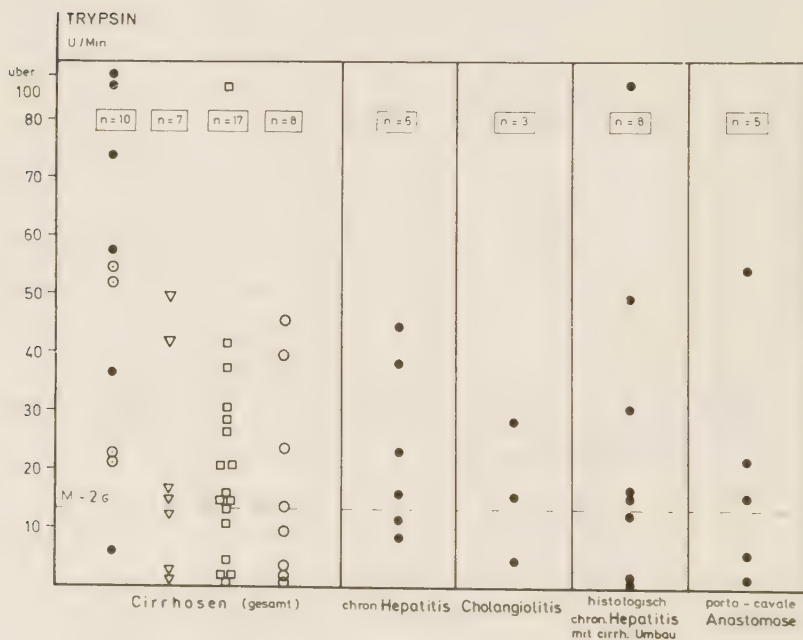


Abb. 10: Trypsin-Aktivität in $\mu\text{Mol/min}$ nach Pankreozymin

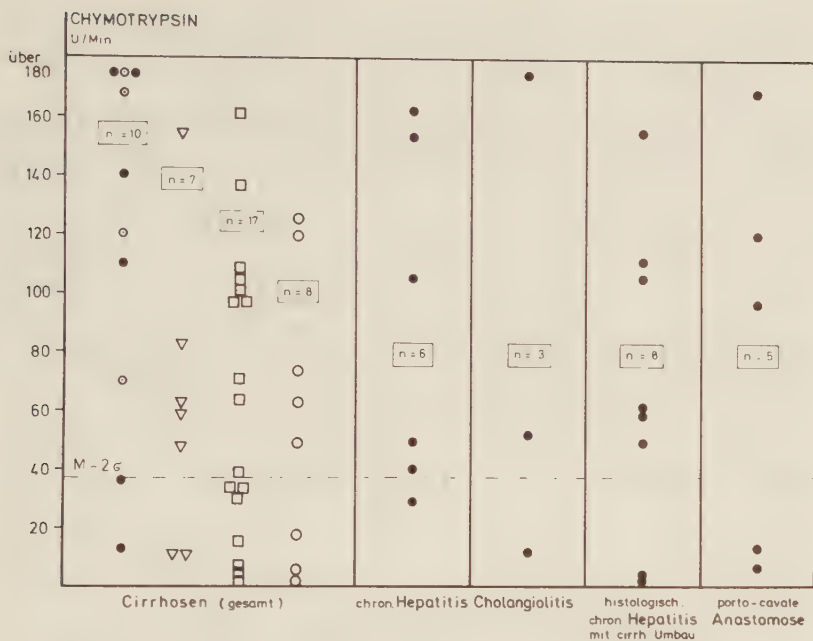


Abb. 11: Chymotrypsin-Aktivität in $\mu\text{Mol/min}$ nach Pankreozymin

Das Amylase-Sekretionsverhalten ergab eine Störung in 16 Fällen (36,8 %), wobei die Verteilung der zu niedrigen Werte in den einzelnen ätiologischen Gruppen weitgehend der des Trypsins ähnlich war (Abb. 12).

Die Carboxypeptidase A wurde bei 38 Patienten mit Lebercirrhose bestimmt (Abb. 13). In 14 Fällen (36,8 %) ergaben sich subnormale Werte.

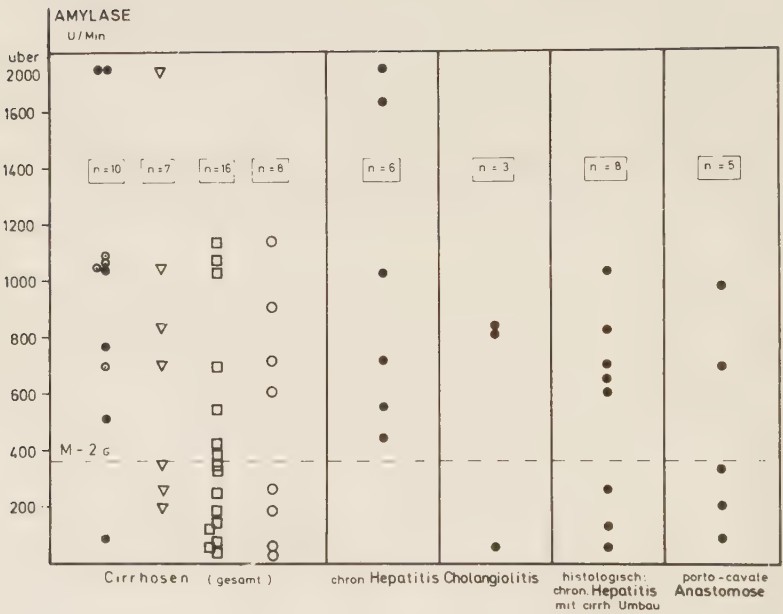


Abb. 12: Amylase-Aktivität in μ Mol/min nach Pankreozymin

Ein interessantes Verhalten zeigte das Sekretionsvolumen nach Stimulation mit Sekretin (Abb. 14). Von den 43 Cirrhosepatienten hatten nur 5 ein erniedrigtes Volumen; dagegen wiesen 9 (21 %) ein Volumen auf, das z.T. weit über der oberen 2-Sigma-Grenze lag. Besonders eindrucksvoll ist diese Volumenerhöhung bei den Hämochromatosen, wobei in einem Fall die Saftmenge mit 760 ml/60 min exzessiv

	Alkoholische Cirrhosen n = 10		Posthepatitische Cirrhosen n = 7		Kryptogenetische Cirrhosen n = 17	
	normal	erniedrigt	normal	erniedrigt	normal	erniedrigt
Bicarbonat	4	6	4	3	4	13
Lipase	8	2	3	4	7	10
Trypsin	9	1	4	3	12	5
Chymotrypsin	9	1	5	2	10	7
Amylase	9	1	4	3	9	8

Tabelle 3: Verteilung der Ausfälle und Normalbefunde im Sekretin- Pankreozymintest bei verschiedenen ätiologischen Untergruppen der Cirrhosekranken.

	Lebercirrhose bei Hämochromatose n = 8		Porto-cavale Anastomose bei Lebercirrhose n = 5		Chronische Hepatitis und Cholangiolitis n = 9	
	normal	erniedrigt	normal	erniedrigt	normal	erniedrigt
Bicarbonat	4	4	1	4	6	3
Lipase	5	3	3	2	5	4
Trypsin	4	4	3	2	6	3
Chymotrypsin	5	3	3	2	7	2
Amylase	4	4	2	3	8	1

Tabelle 4: Verteilung der Ausfälle und Normalbefunde im Sekretin-Pankreozymintest bei Patienten mit Hämochromatose, porto-cavaler Anastomose bei Lebercirrhose sowie chronischer Hepatitis.

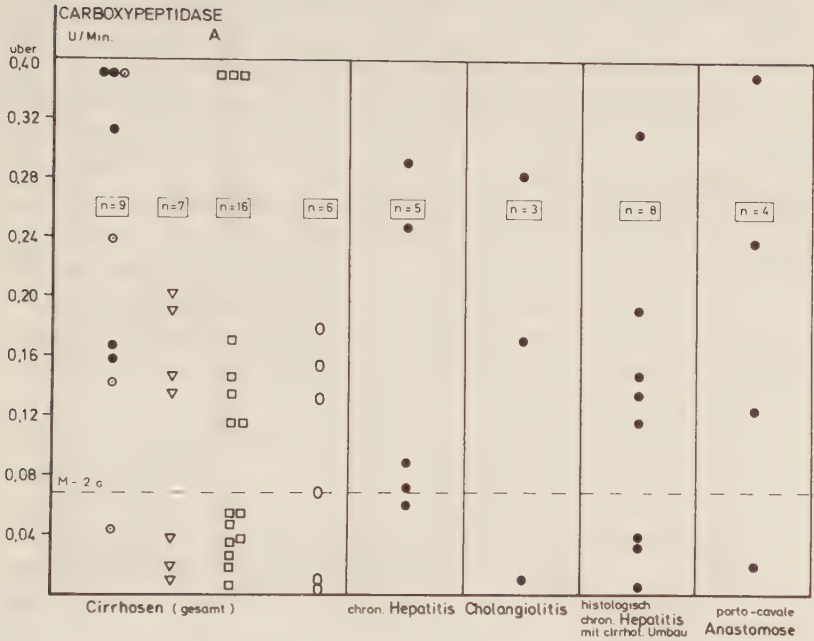


Abb. 13: Carboxypeptidase-Aktivität in μ Mol/min nach Pankreozymin

erhöht war. Bei den 6 chronischen Hepatitiden war kein Fall mit Volumenerhöhung, während von den 3 Patienten mit Cholangiolitis einer eine Hypersekretion zeigte.

Für unser Patientenmaterial sind die Pankreassekretionswerte der einzelnen ätiologischen Cirrhosegruppen in den Tabellen 3 und 4 noch einmal zusammengestellt; wir haben dabei fünf Parameter (maximale Bicarbonatkonzentration, Trypsin, Lipase, Amylase und Chymotrypsin) untereinander

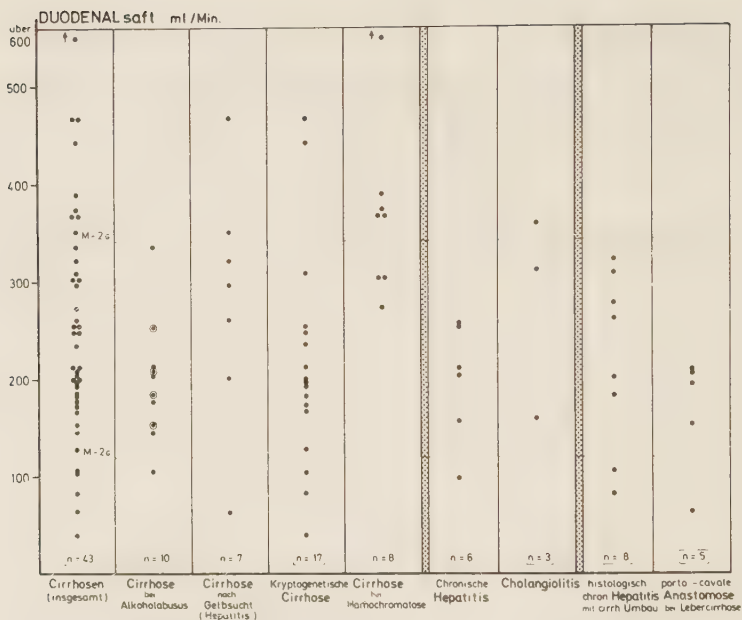


Abb. 14: Volumen in ml sezerniert in 60 min nach Sekretin.
horizontale Strichelung: obere und untere
2-Sigma-Grenzen

aufgezeichnet. Es ergibt sich dabei für die Gruppe der 10 alkoholischen Cirrhosen, daß 6 Sondenergebnisse in den pathologischen Bereich fallen. In 6 von 10 Fällen ist die maximale Bicarbonatkonzentration herabgesetzt; die Lipase ist jedoch nur zweimal vermindert, Trypsin, Chymotrypsin und Amylase nur je einmal. Im Vergleich dazu sind die Störungen in der Cirrhosegruppe mit Gelbsucht in der Anam-

nese sehr viel umfassender : von 7 Patienten haben nur 2 einen normalen Pankreasfunktionstest. Das Bicarbonat ist in 3 von 7 Fällen erniedrigt, die Lipase in 4, Amylase und Trypsin in 3 und das Chymotrypsin in 2 Fällen. Ausgeprägte Störungen fanden sich auch in der Gruppe der kryptogenetischen Cirrhosen. Von 17 Patienten hatten 13 ein erniedrigtes Bicarbonat, 10 eine niedrige Lipase und 8 eine niedrige Amylasesekretion.

Unter den Lebercirrhosen bei Hämochromatose (Tabelle 4) finden wir trotz der schon erwähnten hohen Sekretionsvolumina deutliche Störungen der Bicarbonat- und Enzymabgabe, wobei die Enzyme z.T. ausgeprägt erniedrigt sind. Von insgesamt 8 Fällen zeigen 7 einen pathologischen Test.

Unter den 5 Patienten mit porto-cavaler Anastomose bei Lebercirrhose ist vor allem eine Herabsetzung der maximalen Bicarbonatkonzentration festzustellen. Die Amylase ist in 3 Fällen, Lipase, Trypsin und Chymotrypsin bei jeweils 2 Patienten erniedrigt.

Wie schon im methodischen Teil besprochen, haben wir die Bilirubinfärbung des Duodenalsaftes vereinfachend als Ikterus-Index gemessen (16, 40). Wir haben in Abb. 15 die Mittelwerte von 20 Normalen und 20 Patienten mit Lebercirrhose aufgetragen. Der erste Punkt bedeutet den im Nüchternsekret gefundenen Bilirubin-Index; er liegt bei der Cirrhosegruppe höher als bei den Normalen. Die nächsten drei Punkte sind die 20,- 40,- und 60 min nach Sekretengabe gefundenen Werte; das Absinken des Bilirubin gehaltes in beiden Gruppen entspricht einer Verdünnung des Gallenfarbstoffs durch erhöhte Volumina. Der fünfte, nach Pankreozymingabe gemessene Wert ist infolge der kontrahierenden Wirkung des Pankreozymins auf die Gallenblase wieder deutlich höher. Auffällig ist der nur mäßige Anstieg des Bilirubins im Duodenalsaft bei den Cirrhosen,

wobei der Wert kaum über den im Nüchternsaft gemessenen hinausgeht.

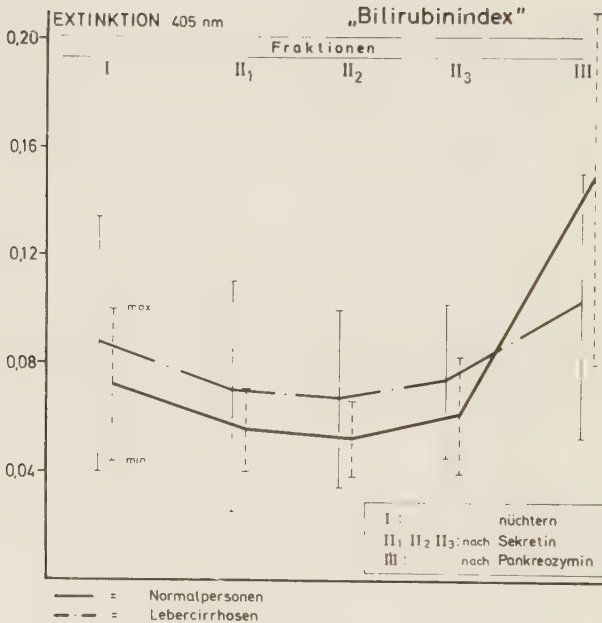


Abb. 15: Bilirubin - Index als Maß für den Bilirubingehalt im Duodenalsaft.

Obere Kurve: Mittelwerte von 20 Lebercirrhosen

Untere Kurve: Mittelwerte von 20 Normalpersonen

Ordinate: Extinktionswerte, gemessen im Photometer Eppendorf, $\lambda = 405 \text{ nm}$

D. Diskussion

Zum Sekretin - Pankreozymin Test

Die Untersuchung des durch intraduodenale Sondierung gewonnenen Pankreassekretes gilt heute als Methode der Wahl zur differenzierten Pankreasdiagnostik (5). Pankreasenzymbestimmungen im Serum (12) und Urin sind zwar einfacher in der Handhabung, lassen sich jedoch im Aussagewert nicht mit der Sondenuntersuchung vergleichen. So fanden z.B. SUN und SHAY (61) bei 9 Patienten mit chronischer Pankreatitis normale Serum-Enzymwerte, wobei in allen Fällen die Werte im Duodenalsaft erniedrigt waren. Höchstens in Kombination mit der intraduodenalen Sondierung stellt die Untersuchung der Serumenzyme eine gute Ergänzung dar (60).

Normalwerte für die Pankreasdiagnostik mittels Duodenalsondierung sind von verschiedenen Untersuchern angegeben worden (1, 2, 4, 6, 8, 10, 18, 29, 31, 36, 58, 61, 69). Ein Vergleich dieser Normalwerte untereinander ist jedoch nicht möglich, da die Methodik der Duodenalsaftuntersuchung äußerst stark differiert. So erfolgte die Saftgewinnung teils mit einläufigen (2, 8), teils mit doppel-läufigen (21, 58) oder dreiläufigen Sonden (6, 42). Einige Autoren arbeiten völlig ohne Reizstoffe für die Pankreassekretion (2), andere verwenden Mecholyl und Äther (10, 36) oder Reizmahlzeiten. In den meisten Fällen kam zwar Sekretin und/oder Pankreozymin zur Anwendung, jedoch waren sowohl die Herstellerfirmen als auch die Dosierung der Gewebshormone ganz unterschiedlich. Dies alles erklärt hinreichend, warum man die Ergebnisse nicht vergleichen oder für eigene Arbeiten als Normalwerte übernehmen kann. Hinzu kommt, daß viele Autoren nur einige Parameter im Duodenalsaft bestimmen, überwiegend Volumen, pH, Bicarbonat und die Diastase als einziges Enzym (21, 60). Schon

1940 wurde von DIAMOND und SIEGEL (15) der Verdacht geäußert, daß bei leichteren Pankreasaffektionen nicht alle Enzyme gleich stark betroffen sind; ZIEVE et al. (69) beobachteten diese differenzierte Funktionsstörung des Pankreas. Der Aussagewert über die Pankreasfunktion bei Bestimmung nur eines Enzyms muß daher mit Vorsicht beurteilt werden.

Ebenso ist ein Test mit Sekretin als alleinigem Stimulus für die Pankreasexkretion nur bedingt verwertbar. Sekretin gilt zwar als Reizstoff für die Volumen- und Bicarbonatausschüttung, hat aber keinen Effekt auf die enzymproduzierenden Azinuszellen. Die nach Sekretingabe im Duodenalsaft gemessenen Enzymkonzentrationen entsprechen den gerade im Gangsystem des Pankreas befindlichen Enzymmengen und werden bei zunehmender Volumenproduktion stärker verdünnt. FRIEDMAN und SHAPE (24) konnten diesen "Auswascheffekt" zeigen, indem sie Sekretin zweimal im Abstand von einer Stunde gaben: Es trat nach der zweiten Gabe eine Volumenerhöhung um durchschnittlich 30 % auf, die Enzymkonzentrationserhöhung betrug jedoch 0 %. Die wahre Leistung der Azinuszellen in Bezug auf die Enzymkonzentration wird erst nach Stimulierung mit Pankreozymin erfaßt. Prinzipiell ist es dabei unwesentlich, ob die Steigerung der Enzymproduktion durch das Pankreozymin direkt und/oder auf dem Umweg über eine Ausschüttung von Blasengalle mit nachfolgender endogener Pankreozyminproduktion erfolgt (23).

Wir übernahmen für unsere Arbeit den von RICK (47) 1963 ausgearbeiteten Sekretin-Pankreozymin Test mit nur geringfügigen Abänderungen. Für die Bestimmung des Chymotrypsins wurde ein optischer Test mit dem neuen Substrat N α -Benzoyl-L-tyrosinäthylester (BTEE) benutzt; da die Extinktionsdifferenz zwischen Benzoyltyrosin und seinem Äthylester nicht aus der Literatur bekannt war, wurde der Extinktionskoeffizient bestimmt.

Für die übrigen Enzyme ergab sich eine gute Übereinstimmung der Normalwerte mit denen von RICK (47). Die Werte für die maximale Bicarbonatkonzentration nach Sekretin liegen bei einigen Autoren höher (17, 29, 58, 69); teilweise wurden Sekretinchargen anderer Firmen verwendet (VITRUM, LILLY), die nicht mehr im Handel sind und die offenbar eine höhere Bicarbonatausschüttung bewirkten. Auch eine höhere Dosierung von Sekretin führt zu etwas höheren Bicarbonatkonzentrationen. BANK et al. (4), die wie wir Sekretin "BOOTS" in der Dosierung von 1 u/kg Körpergewicht verwendeten, geben ihren unteren 2-Sigma-Wert für die maximale Bicarbonatkonzentration mit 60 mÄq./l an. Von unseren 27 Normalwerten (Abb. 7) lag bei Volumen, Bicarbonat, Lipase und Trypsin jeweils ein Wert unterhalb der unteren 2-Sigma-Grenze, jedoch so dicht, daß diese Werte noch als Grenzwerte zu bezeichnen sind. Wir hielten es für nicht gerechtfertigt, einen Pankreasfunktionstest mit nur einem knapp unter der Normgrenze liegenden Wert als pathologisch zu bezeichnen. Es ist auch zu bedenken, daß in dieser Kontrollgruppe von Normalpersonen der Bereich der 2-Sigma-Grenze nach oben und unten statistisch gesehen nicht 100 %, sondern 95,5 % aller Werte umfaßt; 4,5 % der Normalwerte liegen also ober- und unterhalb der 2-Sigma-Grenzen. RICK (47) wies darauf hin, daß die unter Sekretin und Pankreozymin sezernierten Größen einer logarhithmisch-normalen Verteilung folgen. Dies bedingt, daß die untere 2-Sigma-Grenze näher am Mittelwert liegt als die obere, wodurch die Abgrenzung der Normalwerte gegenüber der pathologischen Verminderung erleichtert wird.

Zur Pankreasfunktion bei chronischen Lebererkrankungen in Beziehung zur Ätiologie.

Von den 52 untersuchten Patienten zeigten insgesamt 75 % Störungen der Pankreasfunktion in irgendeiner Form. Be-

zogen auf die 43 Lebercirrhosen waren es sogar 79,1 %. Abweichungen von der Norm waren bei allen im Pankreassaft gemessenen Parametern festzustellen; dabei wurden Volumen, maximale Bicarbonatkonzentration und Enzyme prozentual verschieden stark betroffen, die Störung war nur in der Minderzahl der Fälle so umfassend wie bei einer ausgeprägten chronischen Pankreatitis.

Das Ausmaß der Funktionsstörung läßt sich vor allem aus der zusammenfassenden Darstellung der Sondenergebnisse in den Tabellen 3 und 4 erkennen.

Überraschend war der Befund, daß die alkoholischen Cirrhosen sehr viel weniger ausgeprägte Funktionsstörungen des Pankreas zeigten als die posthepatitischen und kryptogenetischen Cirrhosen. So zeigten von 10 alkoholischen Cirrhosen 4 Kranke einen Normalbefund, weitere 4 lediglich eine Störung der Bicarbonatsekretion und nur bei 2 Patienten fand sich auch eine verminderte Enzymausschüttung. Dies steht in gewissem Gegensatz zu den Literaturangaben; man findet dort häufig die Betonung des engen Zusammenhangs zwischen Alkohol und Schädigungen an Leber und Pankreas. Pathologisch-anatomisch sah CLARK (9) 44 mal bei 150 Alkoholikern eine Pankreatitis und in 24 Fällen schwere Leberveränderungen. WEINER und TENNANT (65) berichten über 38 Fälle von akuter hämorrhagischer Pankreatitis, wobei in 66 % Alkohol eine Rolle spielte; Gallenwegserkrankungen waren nur in 15,8 % nachweisbar. OWENS und HOWARD (44) sahen 32 Patienten mit Pankreasverkalkungen, die alle eine Alkoholanamnese hatten. SARLES et al. (50) wiesen auf das häufige Vorkommen von calcifizierender Pankreatitis bei Alkoholabusus in Südfrankreich hin. Auffallend ist bei diesem Krankengut das seltene Zusammentreffen von Pankreatitis und Lebercirrhose. SOBEL und WAYE (53) sind sogar der Ansicht, daß die Pankreasveränderungen nur mit dem Alkohol und nicht mit der gleichzeitig bestehenden Leber-

cirrhose korreliert sind. SUN und TATTORY (62) sahen bei der Untersuchung von 21 Alkoholikern, die klinisch keine Zeichen einer Pankreasschädigung boten, in 12 Fällen einen abnormen Pankreozymin-Sekretin Test. Eine direkt toxische Wirkung von Alkohol auf das Pankreas ist nicht bewiesen; so sahen DREILING et al. (22) keine Beeinflussung der Pankreassekretion bei intravenöser Gabe von Alkohol. Möglicherweise geht die Alkoholwirkung über eine Stimulierung der Magensaftproduktion und damit des Sekretinmechanismus bei gleichzeitiger Behinderung des Saftabflusses durch eine Duodenitis (43). VAN GOIDSENHOVEN et al. (27) heben die besonders schädliche Wirkung von Alkohol in Verbindung mit einer Fehlernährung hervor. VEGHELYI et al. (64) konnten schwere histologische Veränderungen am Pankreas von Kindern nachweisen, deren Nahrung kein tierisches Eiweiß enthielt. Das Auftreten einer schweren exkretorischen Pankreasinsuffizienz bei Eiweißmangel ist verständlich, wenn man bedenkt, daß Leber und Pankreas die Organe mit dem höchsten Eiweißumsatz sind.

Ob der Alkohol allein häufig zur schweren exkretorischen Pankreasinsuffizienz führt, scheint auf Grund unserer Ergebnisse allerdings nicht sicher. In unserem Krankengut alkoholischer Cirrhosen war der Ernährungszustand zufriedenstellend. Nur bei einem Patienten bestand ein Albuminspiegel unter 3 g% im Serum; er hatte jedoch eine normale Pankreasfunktion. Vielleicht erklären diese Befunde die überraschend geringen Pankreasstörungen in dieser Gruppe. Eine weitere Erklärung bietet sich in der Tatsache, daß alle untersuchten Patienten mit alkoholischer Cirrhose schon einige Zeit - nach Stellung der Diagnose - ihren Alkoholkonsum weitgehend eingestellt hatten.

Im Gegensatz zu diesen Befunden über das Pankreas bei Alkoholismus finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten, die sich mit der Pankreasfunktion bei Lebercirrhose

anderer Ätiologie befassen. BARTELMER (6), CREUTZFELDT (10) und RITTER (49) berichten über einige cholangitische Cirrhosen, bei denen sie ganz unterschiedlich starke Störungen des exkretorischen Pankreas fanden. KUHN (36) gab in 3 von 9 Fällen mit posthepatitischer Cirrhose pathologische Befunde an; aus methodischen Gründen sind diese Ergebnisse jedoch nur sehr bedingt verwertbar.

In unserem Krankengut finden sich die ausgeprägtesten Störungen der Pankreasfunktion überwiegend in der Gruppe der posthepatitischen und kryptogenetischen Cirrhose. Unter 7 Patienten mit einer Gelbsucht in der Vorgeschichte zeigten nur 2 ein normales Sekretionsverhalten. Bei 17 Kranken mit kryptogenetischer Cirrhose fanden sich 5 Normalbefunde, 4 Kranke mit Störung aller Parameter und 8 mit einer dissoziierten Störung.

Die Untersuchungsergebnisse der exkretorischen Pankreasfunktion bei akuter Virushepatitis reichen von normal (18) bis zur völligen Insuffizienz (33). Von mehreren Autoren (2, 10, 14, 26) wurden teilweise Störungen der Pankreasfunktion bei Virushepatitis gesehen. Es wäre denkbar, daß diese anfangs reversiblen Schäden am Pankreas bei Übergang einer akuten Hepatitis in posthepatitische Lebercirrhose ausgeprägter werden.

Die gesonderte Betrachtung von 5 Patienten mit portocavalen Anastomosen bei Cirrhose der Leber läßt keine wesentlichen Besonderheiten im Vergleich zur Cirrhosegesamtsgruppe erkennen.

Die bei chronischen Hepatitiden und Cholangiolitiden vorkommenden Störungen der Pankreasfunktion sind nicht so schwer wie bei den Cirrhosen (siehe Tab. 5). Von 6 chronischen Hepatitiden waren 3 völlig normal, 3 zeigten relativ diskrete Störungen in Form einer Enzymdissoziation. Eine völlige exkretorische Insuffizienz sahen wir in diesen Gruppen nicht.

Zum Muster der Sekretionsstörung

In Anbetracht der verschiedenen Art und Schwere der Sekretionsstörungen von Volumen, Bicarbonat und Enzymen versuchten wir, einzelne Sekretionstypen herauszuarbeiten; dabei ergaben sich folgende Muster der exkretorischen Pankreasfunktion:

- 1) völlig normale Werte
- 2) völlige exkretorische Insuffizienz, also eine niedrige maximale Bicarbonatkonzentration und subnormale Werte für alle Enzyme
- 3) erniedrigte maximale Bicarbonatkonzentration bei noch normalen Enzymwerten
- 4) das umgekehrte Verhalten, also normale Bicarbonatausscheidung und erniedrigte Enzymsekretion
- 5) aufgehobene Parallelsekretion der Enzyme, was als "Enzymdissoziation" bezeichnet wird. Es sind dabei von den 5 gemessenen Enzymen eins oder mehrere deutlich unter der Norm, die übrigen werden in normaler Menge sezerniert. Das Bicarbonatverhalten ist in diesen Fällen uneinheitlich, teils ist es normal, zum größeren Teil jedoch erniedrigt. Wieviele unserer 52 Patienten eins der beschriebenen Sekretionsmuster zeigten, geht aus Tabelle 5 hervor.

Tabelle 5 : Aufteilung der Ergebnisse von 52 Patienten in einzelne Sekretionstypen (Näheres siehe Text).

	Cirrhose	chron.Hep.	Cholangiolitis
1a) völlig normal	9	3	1
b) Bicarbonat und Enzyme normal, erhöhtes Volumen	2	-	1
2) völlige Insuffizienz	9	-	-
3) niedriges Bicarbonat und normale Enzyme	7	-	-
4) normales Bicarbonat und niedrige Enzyme	3	-	1
5) Enzymdissoziation; Bicarbonat normal oder niedrig	13	3	-

Von den 16 Patienten, deren Testergebnisse unter "normal" (1a und b) aufgeführt sind, hatten 3 ein zum Teil stark erhöhtes Volumen nach Sekretin, lagen aber in Bezug auf die maximale Bicarbonatkonzentration und die Enzyme völlig im Normbereich.

Diese fünf beschriebenen Sekretionsmuster stehen in keiner festen Beziehung zur Art oder Ätiologie der Lebererkrankung, d.h., daß z.B. Patienten mit alkoholischer Lebercirrhose teils normale Werte im Pankreasfunktionstest zeigten, teils eine völlige Insuffizienz aufwiesen. Es soll hinzugefügt werden, daß die Abgrenzung zwischen völliger Insuffizienz und Enzymdissoziation nicht immer ganz scharf durchzuführen ist. So sahen wir bei einem Patienten, den wir als "völlige Insuffizienz" klassifiziert haben, einen noch gerade im Normbereich liegenden Amylasewert. Andererseits war in der Gruppe "Enzymdissoziation" ein Patient, der eine leichte Erniedrigung von 3 Enzymen aufwies, während nur 2 Enzyme im Normbereich lagen. Der Übergang von der Erniedrigung eines Enzyms bis zur völligen exkretorischen Insuffizienz ist also fließend. Das jeweilige Ergebnis wird vom Zeitpunkt der Untersuchung in Bezug auf die Dauer der Schädigung am Pankreas abhängig sein.

Wir haben die einzelnen Enzymerniedrigungen, die bei unseren 16 Fällen mit Enzymdissoziation auftraten, genauer analysiert (Tab. 6).

Tab. 6 : Verteilung der einzelnen Störungen bei 16

Fällen mit Enzymdissoziation

	isoliert erniedrigt	zusammen mit einem anderen Enzym erniedrigt
Lipase	5 x	5 x
Amylase	3 x	2 x
Trypsin		4 x
Chymotrypsin		3 x
Carboxypeptidase A	1 x	2 x

Es zeigt sich dabei, daß die Lipase am empfindlichsten reagiert; ein isolierter Mangel bestand in 5 Fällen, weitere 5 mal war sie zusammen mit einem der übrigen Enzyme erniedrigt. Es folgte die Amylase mit dreimaligem isoliertem Ausfall, in 2 Fällen war sie gemeinsam mit einem anderen Enzym erniedrigt. Die Trypsinsekretion war vier mal in Verbindung mit einem der anderen Enzyme gestört. Auffällig ist hier, daß das Chymotrypsin und die Carboxypeptidase A nur je drei mal bei einer Enzymdissoziation betroffen sind; sie scheinen also relativ unempfindlich zu sein. In den folgenden Abbildungen wird versucht, das Phänomen der Enzymdissoziation noch auf eine andere Art darzustellen. Ausgehend von der Annahme einer Parallelität der Enzymsekretion bei Normalpersonen (6, 7) trugen wir in Abb. 16 die Trypsin- und Chymotrypsinwerte in einem Koordinatensystem gegeneinander auf. Dabei ergab sich eine recht enge Korrelation, d.h. bei höheren Trypsinwerten fanden wir in der Regel auch höhere Chymotrypsinwerte. ZIEVE (68) sah eine ähnlich enge Korrelation der beiden Enzyme bei Normalpersonen.

Im Vergleich dazu fanden wir eine schlechtere Korrelation zwischen den beiden Enzymen bei den 43 Patienten mit Lebercirrhose. Abb. 17 zeigt, daß bei 12 Versuchspersonen Trypsin und Chymotrypsin gleichermaßen stark erniedrigt sind; in 5 Fällen jedoch findet sich keine Korrelation, d.h. die Trypsinausscheidung ist vermindert, während die zugehörigen Werte für Chymotrypsin noch normal sind oder umgekehrt. Es liegt also in diesen 5 Fällen keine Parallelsekretion von Trypsin und Chymotrypsin vor, sondern eine Dissoziation. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich für die übrigen Enzyme. Das Phänomen der Enzymdissoziation wurde kürzlich von ZIEVE et al. (68) untersucht an einem allgemeinen Krankengut mit Pankreatitis. Es entgeht der Be-

obachtung, wenn nur ein oder zwei Enzyme untersucht werden. Man muß auf Grund dieser Befunde annehmen, daß verschiedene Synthesewege für die einzelnen exkretorischen Enzyme vorliegen, die unterschiedlich gestört sein können.

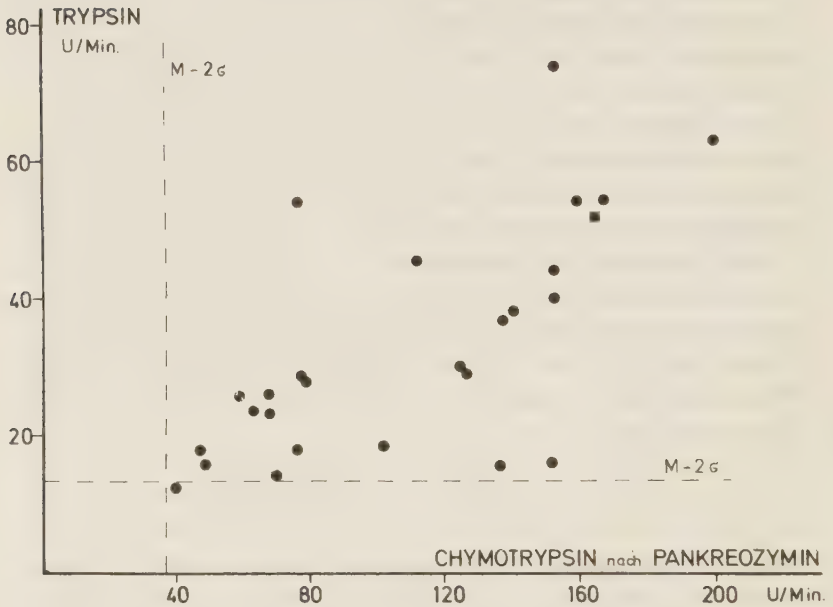


Abb. 16: Korrelation zwischen Trypsin und Chymotrypsin bei 27 Normalpersonen.

Abszisse: Chymotrypsin in $\mu\text{Mol/min}$

Ordinate: Trypsin in $\mu\text{Mol/min}$

gestrichelt: untere 2-Sigma-Grenzen

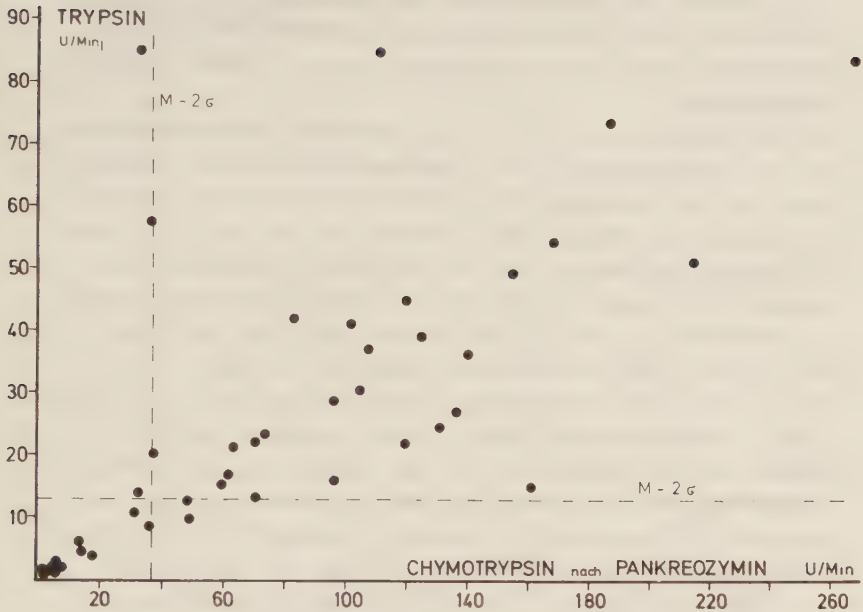


Abb. 17: Korrelation zwischen Trypsin und Chymotrypsin
bei 43 Patienten mit Lebercirrhose

Zur Beziehung zwischen Leber- und Pankreasfunktion

Einleitend wurde schon darauf hingewiesen, daß gemeinsam an Leber und Pankreas gefundene histologische Veränderungen nicht immer denselben Schweregrad aufweisen. CREUTZFELDT und WIDMANN (10), FRIEDMAN und CHENG (25), HERFORT (33) sowie STEIGMAN und CHUNG (54) fanden ebenfalls keine konstante Beziehung zwischen dem Grad der Leberschädigung und der exkretorischen Pankreasfunktion. Einzelheiten über

Leberfunktion und Schweregrad der Schädigung des Pankreas wurden allerdings nicht mitgeteilt. RITTER (49) sah mit zunehmender Dauer der Lebercirrhose eine stärker werdende Subfermentie.

Wir untersuchten die Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Lebererkrankung und der Pankreasfunktion an unserem Material. Als Parameter für den Funktionszustand der Leber nahmen wir den Bromthalein-Test und den mit Hilfe der Elektrophorese berechneten Absolutgehalt des Serums an Albumin. Als Parameter für die Störung der Pankreassekretion dienten uns die Lipase und das Trypsin, die sich als empfindlich reagierende Enzyme erwiesen hatten.

Abb. 18 zeigt die Korrelation zwischen der Lipase und dem 45 min - Retentionswert des Bromthaleintests bei 27 Patienten mit Lebercirrhose. Es wird deutlich, daß keine Beziehung zwischen Pankreasleistung und Leberfunktion, gemessen an der Farbstoffelimination, besteht. So liegt bei 3 Patienten mit einer Bromthaleinretention von weniger als 5 % die Lipase weit unter der Norm; andererseits haben einige Patienten mit stark pathologischen Bromthaleinwerten (über 35 %) noch eine durchaus normale Lipaseausschüttung.

Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn man die Lipase mit dem absoluten Albumingehalt des Serums korreliert. Ein niedriger Albuminwert bedingt keine verringerte Lipaseausschüttung, ebenso liegt die Lipasesekretion trotz hoher Albuminwerte oft weit unter normal.

Dasselbe Ergebnis sahen wir bei der Korrelation von Trypsin mit dem absoluten Albumingehalt des Serums. Auch andere Parameter der Pankreasfunktion, auf deren graphische Darstellung wir verzichteten, zeigten keine Parallele zum Grad der Leberfunktionsstörung.

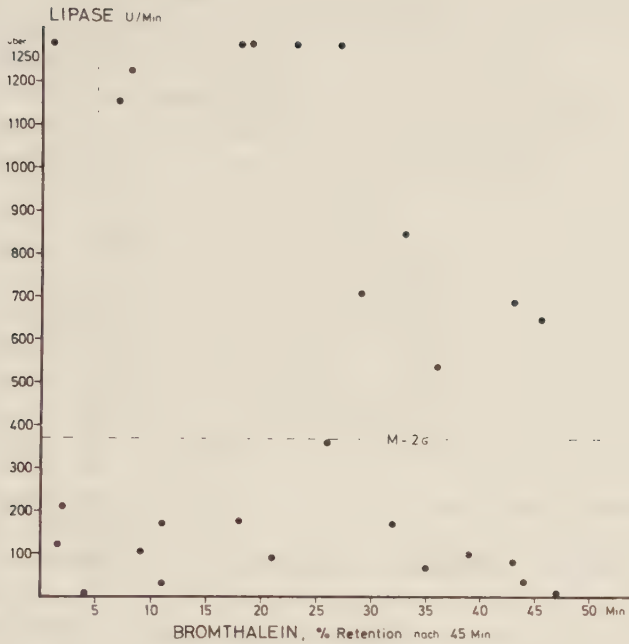


Abb. 18: Korrelation zwischen Lipase und Bromthaleintest.
27 Patienten mit Lebercirrhose verschiedener
Ätiologie
Abszisse: Bromthaleinretention nach 45 min in %
Ordinate: Lipase in μ Äq./min
gestrichelt: Normgrenzen

Die Abbildung 19 zeigt den Versuch, die Dauer der Cirrhose mit der Pankreasfunktion in Beziehung zu setzen. Mit "Dauer der Cirrhose" ist die Zeitspanne von ihrer ersten klinischen Feststellung bis zum Zeitpunkt unserer Pankreas-

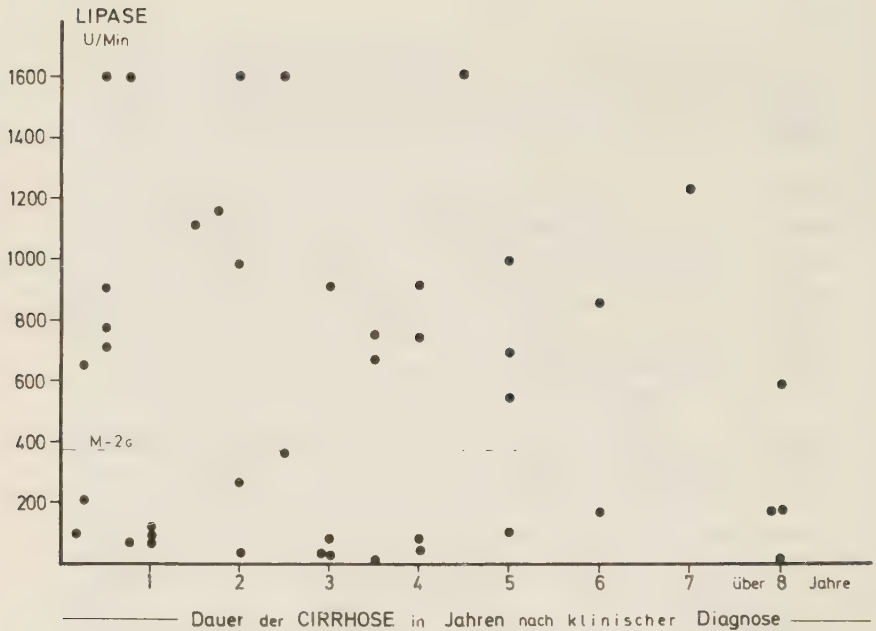


Abb. 19: Korrelation zwischen der Dauer der Cirrhose und der Pankreasexkretion bei 43 Patienten mit Lebercirrhose.

Abszisse: Cirrhosedauer in Jahren

Ordinate: Lipase in $\mu\text{Eq./min}$

gestrichelt: untere 2-Sigma-Grenze

funktionsprüfung gemeint; dabei sind wir uns darüber im Klaren, daß der Termin der klinischen Diagnose nicht mit dem Beginn der Cirrhose gleichgesetzt werden kann. Wir sehen, daß auch hier das Ausmaß der Pankreasstörung, gemessen an der Lipaseexkretion, nicht mit der klinischen Dauer der Lebercirrhose korreliert; wir finden bei Cirrhosen, die fünf Jahre oder länger bestehen, noch einige

durchaus normale Werte, während andererseits die Lipaseausscheidung bei kurzdauernden Cirrhosen schon stark eingeschränkt sein kann.

Im Hinblick auf das Kollektiv von 43 Lebercirrhosen sahen wir mit zunehmender Cirrhosedauer keine eindeutige Verschlechterung der Pankreassekretionsleistung.

Zur Volumensekretion

Als interessantes Phänomen soll die in 19 % unserer Fälle vorkommende Volumenerhöhung nach Sekretin nochmals besprochen werden. Bei diesen 10 Patienten lag das Volumen über der oberen 2-Sigma-Grenze; weitere 5 Personen sezernierten ein Volumen, das zwar deutlich höher lag als bei Normalen, jedoch noch unter der oberen 2-Sigma-Grenze war.

Wichtig wäre natürlich zuerst die Klärung, ob die Saftmenge wirklich auf eine Hypersekretion des Pankreas zurückzuführen ist oder durch stark vermehrte Absonderung von Lebergalle zustande kommt. Das von der Leber sezernierte Volumen nach Sekretin beträgt nach DIAMOND und SIEGEL (16) 45 - 60 ml/Std., nach GROSSMAN und JANOWITZ (30) 32 - 128 ml/Std. Davon wird jedoch normalerweise der größte Teil in der Gallenblase gespeichert. Die Leber müßte also ein Vielfaches an Galle produzieren, um für Werte von über 400 ml/Std. verantwortlich zu sein. Bei einem vorwiegend aus Galle bestehenden Saft müßte die Enzymkonzentration, die ja durch das Pankreasexkret bedingt ist, durch starke Verdünnung herabgesetzt werden. Wir sahen jedoch auch bei hohen Volumina durchaus normale oder hochnormale Enzymkonzentrationen. Andererseits lag der durchschnittliche Ikterus-Index, den man als Indikator für die Beimischung von Galle betrachten kann, bei den Cirrhosen höher als bei Normalen (Abb. 15). Wir müssen also annehmen, daß sowohl vermehrt Galle als auch Pankreassaft abgesondert werden, wobei das Pankreassekret

den Hauptanteil an der Erhöhung hat.

VAN GOIDSENHOVEN et al. (27), die bei ihren Cirrhosepatienten sogar in 48 % eine Hypersekretion fanden, diskutieren vor allem die Möglichkeit, daß Sekretin von einer funktionsgeschädigten Leber langsamer inaktiviert wird. Auch NECHELES (43) weist auf diesen Mechanismus hin. SKILLMAN et al. (52) machten einen interessanten Versuch an 5 Hunden, um diese Theorie experimentell zu stützen; dabei wurde Sekretin einmal in die vena portae und einmal in die vena femoralis infundiert. Das Volumen des Pankreassaftes lag nach femoraler Infusion deutlich höher als nach portaler Applikation; die Leber müßte demnach das Sekretin inaktivieren.

Andere Autoren (4, 25, 29) sahen ebenfalls häufig eine Hypersekretion bei Lebercirrhose, geben aber keine Deutung des Befundes.

Besonders auffällig war bei unserem Patientenmaterial das Volumenverhalten bei den Hämochromatosen. Von 8 Patienten sezernierten 5 eine Saftmenge, die über der oberen 2-Sigma-Grenze lag, das Volumen der übrigen 3 war im obersten Normbereich. Alle 8 Patienten hatten jedoch, gemessen an der Elektrophorese, der Prothrombinzeit und dem Bromthaleintest, eine ausgesprochen gute Leberfunktion. Diese Befunde widersprechen der Theorie, daß die verzögerte Inaktivierung des Sekretins in der Leber hauptsächlich für die Hypersekretion verantwortlich sei.

BANK et al. (4), die ein Volumen von über 500 ml in 80 min nach Sekretin für höchst verdächtig auf eine Hämochromatose halten, lassen die Frage nach der Pathogenese unbeantwortet. ALTHAUSEN et al. (3) sahen ebenfalls bei 4 von 13 Hämochromatosen stark erhöhte Volumina nach Sekretin bei fast ungestörten Leberfunktionsproben. Es sei noch betont, daß bei unseren 10 Cirrhosen mit alkoholischer Ätiologie keine Hypersekretion zu verzeichnen war,

obwohl die Leberfunktion z.T. schwer beeinträchtigt war. In diesem Zusammenhang interessiert das Verhalten des Volumens bei den von uns untersuchten fünf Patienten mit einer porto-cavalen Anastomose. Bei ihnen umgeht der portale Blutstrom zum überwiegenden Teil die Leber; trotzdem sahen wir bei keinem dieser Patienten eine vermehrte Volumenausschüttung.

Der Grund für die Hypersekretion ist demnach wohl eher im Pankreas selbst zu suchen und nicht auf Veränderungen der Leber mit mangelnder Inaktivierung des Sekretins zu beziehen. Besonders bei den Hämochromatosen ist auf die große Bedeutung der primären Pankreasveränderungen für dieses Krankheitsbild hingewiesen worden (13).

E. Zusammenfassung:

Wir untersuchten die exkretorische Pankreasfunktion von 27 Normalpersonen und 52 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen verschiedener Ätiologie. Es handelte sich dabei in 43 Fällen um eine Lebercirrhose, 6 mal um eine chronische Hepatitis und in 3 Fällen um eine Cholangiolitis.

Nach der Ätiologie ergab sich bei den Cirrhosen folgende Einteilung: Alkoholabusus in 10 Fällen, 7 mal eine Gelbsucht in der Anamnese, 8 mal eine Cirrhose bei Hämochromatose, 1 mal eine sekundär biliäre Cirrhose und 17 mal eine kryptogenetische Lebercirrhose.

Zur Duodenalsaftgewinnung verwendeten wir die von BARTEL-HEIMER angegebene dreiläufige Doppelballonsonde. Als Parameter für die Pankreasfunktion dienten Volumen, Bicarbonatkonzentration und die quantitative Sekretion von fünf Enzymen. Als Reizstoffe für die Pankreassekretion nahmen wir Sekretin und Pankreozymin (BOOTS) in der Dosierung von 1 u/kg Körpergewicht.

Störungen der Pankreasfunktion fanden sich bei 75 % unserer 52 Patienten. Auffällig war die relativ geringe Beeinträchtigung bei den alkoholischen Cirrhosen, wohingegen die Störungen bei posthepatitischer und kryptogenetischer Lebercirrhose häufig und oft schwerwiegend waren.

Die Erniedrigung der Enzymsekretion betraf nicht immer alle fünf Enzyme gleichmäßig. Am häufigsten sahen wir eine Erniedrigung der Lipase-Aktivität; an zweiter Stelle stand die Beeinträchtigung der Amylaseausschüttung.

Im Vergleich zu den Cirrhosen war die Pankreasfunktion bei den Patienten mit chronischer Hepatitis und Cholangiolitis nur gering gestört.

Ein interessantes Verhalten zeigte das Duodenalsaftvolumen, wobei die Werte in 19 % aller Fälle über der oberen 2-Sigma-Grenze des Mittelwertes lagen. Besonders

eindrucksvoll war diese Hypersekretion bei den Hämochromatosen. Die Theorie, daß die Volumenerhöhung durch eine verzögerte Sekretininaktivierung in der Leber zustande kommt, konnten wir nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht bestätigen.

Es fand sich keine Beziehung zwischen der Leberfunktion und der Leistung des exkretorischen Pankreas. Auch eine Korrelation zwischen Pankreasfunktion und der Cirrhosedauer war nicht nachweisbar.

Literaturverzeichnis:

1. AGREN, G.; LAGERLÖF, H.:
The pancreatic secretion in man after intravenous
administration of secretin.
Acta med. scand. 90 : 1 (1936)
2. AHRENS, R.; HARTMANN, F.:
Pankreasdysfermentation bei Hepatitis, Cholangitis und
latenter Hepatopathie.
Klin. Wschr. 30 : 103 (1952)
3. ALTHAUSEN, Th.L.; DOIG, R.K.; WEIDEN, S.; MOTTERAM, R.;
TURNER, C.; MOORE, A.:
Hemochromatosis.
Arch. Intern. Med. 88 : 553 (1951)
4. BANK, S.; MARKS, I.N.; MOSHAL, M.G.; EFRON, G.:
Secretin test - normal values.
S. Afr. Med. J. 7 : 1061 (1963)
5. BARTELHEIMER, H. in Wildhirt, E.: Fortschritte der
Gastroenterologie. Verlag Urban & Schwarzenberg
München/Berlin 1960
Die heutige Diagnostik des exkretorischen Pankreas
6. BARTELHEIMER, H.; MARING, H.; STIMMING, H.J.:
Quantitative fraktionierte Pankreassaftuntersuchungen
bei Pankreas- sowie Gallenwegs- und Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 33 : 161 (1955)

7. BAXTER, S.G.:
The parallel concentration of enzymes in the pancreatic juice.
Amer. J. Dig. Dis. 2 : 108 (1935)
8. BERGER, W.; HARTMANN, J.; LEUBNER, H.:
Klinische Beiträge zur äußeren Sekretion des Pankreas.
Klin. Wschr. 14 : 490 (1935)
9. CLARK, E.:
Pancreatitis in acute and chronic alcoholism.
Amer. J. Path. 16 : 689 (1940)
10. CREUTZFELDT, W.; WIDMANN, R.:
Untersuchungen über die Funktion des exokrinen Pankreas bei Leber- und Gallenwegserkrankungen mit Hilfe des Mecholyl-Äthertests.
Klin. Wschr. 34 : 968 (1956)
11. CREUTZFELDT, W.; BECK, K.:
Erhebungen über Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolge und Überlebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 560 Patienten mit Lebercirrhose.
Deutsch. Med. Wschr. 91 : 682 (1966)
12. CUMMINS, A.; BOCKUS, H.L.:
Abnormal serum pancreatic enzyme values in liver disease.
Gastroenterology 18 : 518 (1951)
13. DAVIS, A.E.; BADENOCH, J.:
Iron absorption in pancreatic disease.
Lancet II 6 (1962)

14. DEMOLE, M.:
L'insuffisance pancréatique exocrine dans les hépatites.
Rev. Int. Hepat. 5 : 867 (1955)
15. DIAMOND, J.S.; SIEGEL, S.A.:
Secretin test in the diagnosis of pancreatic diseases
with a report on 130 tests.
Amer. J. Dig. Dis. 7 : 435 (1940)
16. DIAMOND, J.S.; SIEGEL, S.; MYERSON, S.:
II. The biliary pigment curve during the secretin test.
Amer. J. Dig. Dis. 7 : 133 (1940)
17. DREILING, D.A.:
Studies in pancreatic function.
Gastroenterology 24 : 540 (1953)
18. DREILING, D.A.; HOLLANDER, F.:
Studies in pancreatic function.
Gastroenterology 11 : 714 (1948)
19. DREILING, D.A.; HOLLANDER, F.:
Studies in pancreatic function.
Gastroenterology 15 : 620 (1950)
20. DREILING, D.A.; JANOWITZ, H.D.:
The pathophysiology of the pancreas.
Advances Intern. Med. 7 : 65 (1955)
21. DREILING, D.A.; JANOWITZ, H.D.:
The laboratory diagnosis of pancreatic disease:
secretin test
Amer. J. Gastroent. 28 : 268 (1957)

22. DREILING, D.A.; RICHMAN, A.; FRADKIN, N.F.:
The role of alcohol in the etiology of pancreatitis;
a study of the effect of intravenous alcohol on the
external secretion of the pancreas.
Gastroenterology 20 : 636 (1952)
23. FORELL, M.M.; STAILHEBER, H.; SCHOLZ, F.:
Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 90 : 1128 (1965)
24. FRIEDMAN, M.H.; SNAPE, W.J.:
Dissociation of secretion of pancreatic enzymes and
bicarbonate in patients with chronic pancreatitis.
Gastroenterology 15 : 296 (1950)
25. FRIEDMAN, A.J.; CHENG, Lu K.:
Pancreatic function in portal cirrhosis.
Amer.J. Gastroent. 35 : 492 (1961)
26. GOETZE, E.:
Die äußere Pankreassekretion bei Erkrankungen der
Verdauungsorgane.
Z. Ges. Inn. Med. 7 : 1135 (1952)
27. VAN GOIDSENHOVEN, G.E.; HENKE, W.J.; VACCA, J.B.;
KNIGHT, W.A.:
Pancreatic function in cirrhosis of the liver.
Amer. J. Dig. Dis. 8 : 160 (1963)
28. GROS, H. in Wildhirt, E.: Fortschritte der Gastro-
enterologie. Verlag Urban & Schwarzenberg München/Berlin 1960
Beziehungen zwischen Erkrankungen der Leber und des Pankreas.

29. GROSS, J.B.; COMFORT, M.W.; POWER, M.H.; WOLLAEGER, E.E.:
External pancreatic function in primary parenchymatous
hepatic disease as measured by analysis of duodenal
contents before and after stimulation with secretin.
Gastroenterology 16 : 151 (1950)
30. GROSSMAN, M.J.; JANOWITZ, H.D.; RALSTON, H.; KIM, K.S.:
The effect of secretin on bile formation in man.
Gastroenterology 12 : 133 (1949)
31. HARTLEY, R.G.; GAMBILL, E.E.; ENGSTROM, G.W.;
SUMMERSKILL, W.H.J.:
Pancreatic exocrine function.
Amer. J. Dig. Dis. 11 : 27 (1966)
32. HERBUT, F.A.; TANAKI, H.T.:
Cirrhosis of the liver and diabetes as related to
hemochromatosis.
Amer. J. Clin. Path. 16 : 640 (1946)
33. HERFORT, K.:
La secretion pancreatique au cours de certaines
affections hepato-biliaires.
Gastroenterologia 72 : 51 (1947)
34. HOLLE, G.:
Pathologische Anatomie der Beziehungen zwischen Leber
und Pankreas.
Acta Hepatosplen. 6 : 125 (1959)

35. KIRSHBAUM, J.D.; SHURE, N.:
Alcoholic cirrhosis of the liver.
J. Lab. Clin. Med. 28 : 721 (1943)
36. KÜHN, H.A.:
Diagnose und Therapie von Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas bei akuten und chronischen Leber- und Gallenwegserkrankungen.
Acta Hepatosplen. 6 : 338 (1959)
37. LINDNER, H.:
Akute Pankreatitis (Pankreasnekrose) infolge Glucocorticoidtherapie.
Dtsch. Med. Wschr. 89 : 833 (1964)
38. LISSAUER, M.:
Pathologische Veränderungen des Pankreas bei chronischem Alkoholismus.
Dtsch. Med. Wschr. II : 1972 (1912)
39. MARCHIS - MOUREN, G.; SARDA, L.; DESFUELLE, P.:
Arch. Biochem. 83 : 309 (1959)
40. MARKS, I.N.:
Changes in the icteric index of the duodenal aspirate after injection of secretin and pancreozymin.
Gastroenterology 37 : 73 (1959)
41. MORETTI, G.; GEYER, A.; DUCLOUX, M.:
Le pancreas dans les cirrhoses alcooliques.
Presse Med. 64 : 376 (1956)

42. MÜLLER-WIELAND, K.:

Vergleich des Reizeffektes von Äther und Sekretin auf die exkretorische Pankreasfunktion.

Gastroenterologia 96 : 362 (1961)

43. NECHELES, H.:

Relationships between hepatic and pancreatic function.

Amer. J. Gastroent. 40 : 148 (1963)

44. OWENS, J.H.; HOWARD, J.M.:

Pancreatic calcification: a late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis.

Ann. Surg. 147 : 326 (1958)

45. PIESBERGEN, H.; JUNGERMANN, J.:

Zur Ätiologie und Prognose der Lebercirrhose.

Gastroenterologia 4 : 345 (1966)

46. POGGENPOHL, S.M.:

Zur Frage der Veränderungen des Pankreas bei Lebercirrhose.

Virchow Arch. Path. Anat. 196 : 466 (1909)

47. RICK, W.:

Zur Physiologie und Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas.

Habilitationsschrift Gießen 1963

48. RITTER, U.:

Die exkretorische Pankreasfunktion im Alter.

Klin. Wschr. 36 : 566 (1958)

49. RITTER, U.:
Pankreopathie bei Leber- und Gallenwegsleiden.
München. Med. Wschr 36 : 1337 (1958)
50. SARLES, H.; SARLES, J.C.; CAMATTE, R.; MURATORE, R.;
GAINI, M.; GUIEN, C.; PASTOR, J.; LE ROY, F.:
Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis,
recurring pancreatitis and chronic pancreatitis.
Gut 6 : 545 (1965)
51. SCHWERT, G.W.; TAKENAKA, Y.:
A spectrophotometric determination of trypsin and
chymotrypsin.
Biochim. Biophys. Acta 16 : 570 (1955)
52. SKILLMAN, J.; SILEN, W.; HARPER, H.A.:
Role of the liver in secretin inactivation.
Amer. J. Physiol. 202 : 347 (1962)
53. SOBEL, H.J.; WAYE, J.D.:
Pancreatic changes in various types of cirrhosis in
alcoholics.
Gastroenterology 45 : 341 (1963)
54. STEIGMAN, F.; CHUNG, K.S.:
Further observations on the reciprocity between diseases
of the liver and pancreas.
Amer. J. Gastroent. 38 : 40 (1962)
55. STEINHAUS, F.:
Über das Pankreas bei Lebercirrhose.
Deutsch. Arch. Klin. Med. 74 : 537 (1902)

56. STINSON, J.C.; BAGGENSTOSS, A.H.; MORLOCK, C.G.:
Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver.
Amer. J. Clin. Path. 22 : 117 (1952)
57. STROHMEYER, G.:
Der Stoffwechsel des Eisens bei Hämochromatosen und
chronisch Leberkranken.
Habilitationsschrift Marburg 1965
58. SUN, D.H.C.:
Normal values for pancreozymin - secretin test.
Gastroenterology 44 : 602 (1963)
59. SUN, D.H.C.:
The use of pancreozymin-secretin test in the diagnosis
of pancreatitis and tumors of the pancreas.
Gastroenterology 45 : 203 (1963)
60. SUN, D.H.C.:
Value of combined study of serum enzymes and duodenal
contents after secretin in the diagnosis of diseases of
the pancreas.
Gastroenterology 32 : 212 (1957)
61. SUN, D.H.C.; SHAY, H.:
Pancreozymin-secretin test: the combined study of serum
enzymes and duodenal contents in the diagnosis of pan-
creatic disease.
Gastroenterology 38 : 570 (1960)
62. SUN, D.H.C.; TATTORI, C.A.:
Pancreatic function studies in asymptomatic chronic
alcoholics.
Gastroenterology 42 : 771 (1962)

63. TRAUTSCHOLD, J.; WERLE, E.:
Spektralphotometrische Bestimmung des Kellikreins und
seiner Inaktivatoren.
Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 325 : 48 (1961)
64. VEGHELYI, P.V.; KEMENY, T.T.; POSZONYI, J.; SOS, J.:
Dietary lesions of the pancreas.
Amer. J. Dis. Child. 79 : 658 (1950)
65. WEINER, H.A.; TENNANT, R.:
A statistical study of acute hemorrhagic pancreatitis.
Amer. J. Med. Sci. 196 : 167 (1938)
66. WHITE, T.T.; LUNDH, G.; MAGEE, D.F.:
Evidence for the existence of a gastropancreatic reflex.
Amer. J. Physiol. 198 : 725 (1960)
67. WOLDMAN, E.E.; FISHMAN, D.; SEGAL, A.J.:
Relation of fibrosis of the pancreas to fatty liver
and/or cirrhosis.
J. A. M. A. 169 : 1281 (1959)
68. ZIEVE, L.; MULFORD, B.; MC HALE, A.:
Secretion of pancreatic enzymes. II. Comparative response
following test meal or injection of secretin and pancreo-
zymin.
Amer. J. Dig. Dis. 11 : 685 (1966)
69. ZIEVE, L.; SILVIS, S.E.; MULFORD, B.; BLACKWOOD, W.D.:
Secretion of pancreatic enzymes. I. Response to secretin
and pancreozymin.
Amer. J. Dig. Dis. 11 : 671 (1966)

Lebenslauf

Am 2. Oktober 1941 wurde ich als Sohn des Stadtoberamtmanns Heinrich Lepler und seiner Ehefrau Ilse, geb. Fankoke, in Wanne-Eickel geboren.

Von 1948 - 52 besuchte ich dort die Volksschule und wechselte danach auf das Städtische Neusprachlich - Mathematische Jungengymnasium Wanne-Eickel über. Nach dem Abitur im Jahre 1961 begann ich das Medizinstudium an der Universität Freiburg i.Br. und legte dort im Oktober 1963 das ärztliche Vorexamen ab. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität Hamburg und ging anschließend für die vier letzten Semester nach Marburg. Dort begann ich im Januar 1965 meine Dissertationsarbeit in der Medizinischen Klinik. Im Dezember 1966 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Nach dem Staatsexamen arbeitete ich vier Monate in der Marburger Medizinischen Klinik als Medizinalpraktikant und ging anschließend zur Ableistung der weiteren Pflichtassistentenzeit nach Wanne-Eickel zurück.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Freiburg die Herren Professoren und Dozenten:

Brauer, Fischer, Fleckenstein, Genzel,
Goerttler, Hassenstein, Holzer, Keller,
Lüdtke, Lüttringhaus, Mohr, Puff, Rose,
Schmidt, Staubesand.

in Hamburg die Herren Professoren und Dozenten:

Bartelheimer, Bettendorf, Dörken, Draeger,
Ehrengut, Gadermann, Harmsen, Kracht,
Krauspe, Kuhlencordt, Maas, Ritter, Römer,
Seeleman, Stelzner, Uhlmann, Zukschwerdt.

in Marburg die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Braun-
Falco, Dölle, Exner, Franke, Gedigk, Hamm,
Heuser, Hildebrandt, Jacob, Knauf, Lang,
Linneweh, Lübbers, Martini, Marx, du Mesnil
de Rochemont, Nocke, Petzold, Rodeck, Rohen,
Salfeld, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Sie-
gert, Siess, Staib, Straub, Streicher,
Würterle.

